

PIERRE UHRY

44

LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

ET

ANATOMO-PATHOLOGIQUE



chez LOUIS ARNETTE, libraire à Paris



LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

PIERRE UHRY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

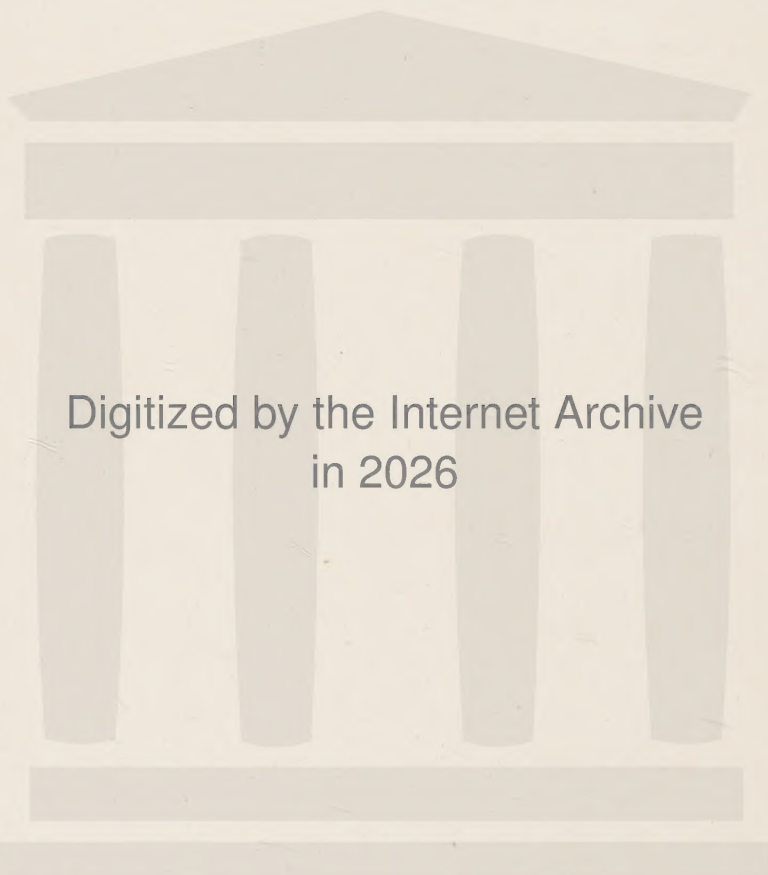
LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ et du Laboratoire
de l'Institut Pasteur de Garches (Professeur G. RAMON)

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152024_0066

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES
PRÉMATURÉMENT DISPARUS :

Monsieur le Professeur FERNAND WIDAL

Monsieur le Professeur agrégé I. DE JONG

A MON AMI

ALBERT ARNAUDET (1904-1932)

Interne des Hôpitaux de Paris
Licencié ès-sciences naturelles
Préparateur de physiologie à la Faculté

*Décédé accidentellement à l'Insti-
tut physiologique de Tamaris,*

A MES PARENTS

*A qui je dois tant ; témoignage de
tendresse et de grande affection.*

A MON FRÈRE

A MON ONCLE

Le Docteur ERNEST UHRY

A MES EXCELLENTS AMIS

Les Docteurs F. BERNARD-LÉVY, P. DREYFUS-LE
FOYER, P. DUCAS, G. JAYLE, M. LÉVY-DEKER,
MAURICE MAYER.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MARCEL LABBÉ

Professeur de clinique médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous fit l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse et
dont le Service fut pour nous
une école de travail. Expression
de notre entière déférence et
de notre vive reconnaissance.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur ROBERT DEBRÉ

Professeur de bactériologie à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Je dédie ce travail fait sous sa
direction, à sa vivante école.
Témoignage de ma très vive re-
connaissance pour ses leçons
originales de clarté, de précision,
de méthode et d'exposition scien-
tifique. — Expression de ma
gratitude pour l'amitié géné-
reuse dont il veut bien m'hono-
rer.*

A Monsieur le Professeur G. RAMON

Directeur de l'Institut Pasteur de Garches

En remerciement de l'accueil ouvert qu'il m'a réservé dans son laboratoire, de son enseignement large et raisonné, de l'intérêt qu'il a porté à ce travail, des conseils bienveillants et affectueux qu'il n'a cessé de me prodiguer.

A Monsieur le Professeur J. LHERMITTE

Directeur de la fondation Déjerine

Qui a bien voulu être mon guide dans l'interprétation si délicate des lésions anatomo-pathologiques du système nerveux ; témoignage de reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

- 1922-23. — Monsieur le Professeur SERGENT.
Monsieur le Professeur P. DUVAL.
1923-24. — Monsieur le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*).

Externat :

- 1923-25. — Monsieur le Professeur H. HARTMANN.
1925-26. — Monsieur le Professeur WIDAL.
1926-27. — Monsieur le Professeur LENORMANT.

Internat :

1929. — Monsieur le Professeur GOUGEROT.
Monsieur le Docteur AMEUILLE.
Monsieur le Docteur ROUILLARD.
1930. — Monsieur le Docteur BRODIN.
Monsieur le Docteur ET. MAY.
Monsieur le Docteur CL. GAUTIER.
1931. — Monsieur le Professeur M. LABBÉ.
Monsieur le Professeur R. DEBRÉ.
1932. — Monsieur le Professeur agrégé DONZELOT.

A MES AUTRES MAITRES

Messieurs les Docteurs BERGERET, BOPPE, MAUCLAIRE, MOURE, OBERLIN, OKINCZYK, RICHARD, SOUPAULT, WILMOTH, chirurgiens des Hôpitaux.

Messieurs les Docteurs BARIÉTY, BASCH, BENSAUDE, BOULIN, CAIN, CHEVALLEY, J. DECOURT, ESCALIER, J. HUTINEL, LAPORTE, MOREAU, TZANCK, Pasteur VALLERY-RADOT, WEISMANN-NETTER, médecins des Hôpitaux.

Messieurs les Docteurs LÉVY-SOLAL, CLEISZ, accoucheurs des Hôpitaux.

Messieurs les Docteurs AZERAD, J. BESANÇON, R. BROCA, G. DREYFUS, HILLEMAND, JOLTRAIN, LAMBLING, J. MARIE, J. OLIVIER, PLICHET, anciens internes des Hôpitaux.

DU MÊME AUTEUR

1. **Évolution anormale d'une anite chancrelleuse au cours du traitement par le Dmelcos** (en collaboration avec A. CAIN) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1928, p. 1021).

2. **Un cas d'abcès pulmonaires multiples spontanément guéris** (en collaboration avec A. CAIN) (*La semaine des Hôp. de Paris*, 1928, 18, p. 577).

3. **Compression haute de la veine cave inf. par un lymphosarcome. Action de la radiothérapie profonde** (en collaboration avec A. CAIN) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1929, p. 432).

4. **Les oblitérations de la veine cave inférieure** (en collaboration avec A. CAIN) (*Revue de médecine*, 1929, V, p. 566).

5. **Le mégasigmoïde et le mégarectum ; diagnostic et indications thérapeutiques** (avec P. HILLEMANT) (*Le Journal méd. français*, février 1929, p. 70).

6. **Dermatite polymorphe douloureuse de Brocq-Dühring à bulles et larges placards érythémateux. Les formes atypiques de la dermatite de Brocq-Dühring** (en collaboration avec GOUGEROT et BARTHÉLEMY) (*Arch. dermat. syph. St-Louis*, 1929, I, 3, p. 594 et *Bull. Soc. dermat. syph. Paris*, 1929, p. 251).

7. **Érythème biotrope du 9^e jour par l'or** (en collaboration avec GOUGEROT et BURNIER) (*Arch. dermat. syph. St-Louis*, 1929, I, 3, p. 578 et *Bull. Soc. dermat. syph. Paris*, 1929, p. 364).

8. **Anaphylaxie à l'or** (en collaboration avec GOUGEROT et

COHEN) (*Arch. dermat.-syph. St-Louis*, 1929, I, 3, p. 590 et *Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 366).

9. **Prémycosis fongöide à début aigu et fébrile** (en collaboration avec GOUGEROT et GAUTHIER) (*Arch. dermat.-syph. St-Louis*, 1929, I, 3, p. 609 et *Bull. Soc. dermat. syph.*, Paris, 1929, p. 363).

10. **Dermite artificielle eczémateuse, médicamenteuse. Sensibilisation à l'oxyde jaune de mercure par voie épidermique superficielle ; absence de réaction à la cuti et à l'intradermo-réaction** (en collaboration avec GOUGEROT et BARTHÉLEMY) (*Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 441).

11. **Un cas d'ulcère aigu de la vulve** (en collaboration avec GOUGEROT et BURNIER) (*Bull. Soc. dermat. syph.*, Paris, 1929, p. 462 et *Annales des mal. vénériennes*, 1929, n° 9).

12. **Érythème pellagroïde** (en collaboration avec GOUGEROT et BURNIER) (*Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 586).

13. **Épithélioma sclérodermiforme au début** (en collaboration avec GOUGEROT et Mlle ELIASCHEFF) (*Arch. dermat.-syph. St-Louis*, 1929, I, 3, p. 635 et *Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 588).

14. **Anémie agranulocytaire post-arsénobenzolique sans angine et sans hémorragies** (en collaboration avec GOUGEROT et BARTHÉLEMY) (*Arch. dermat.-syph. St Louis*, 1929, I, 4, p. 850 et *Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 590).

15. **Noeuvus pigmentaire tardif déclanché par une fièvre typhoïde** (en collaboration avec GOUGEROT et J. MEYER) (*Bull. Soc. dermat. syph.*, Paris, 1929, p. 637).

16. **Pellagre et érythème pellagroïde ; la pellagroïde est une pellagre incomplète et atténuée** (en collaboration avec GOUGEROT et J. MEYER) (*Arch. dermat.-syph. St-Louis*, 1929, I, 4, p. 745 et *Bull. Soc. dermat.-syph.*, Paris, 1929, p. 1018).

17. **Épithélioma baso-cellulaire, à tendance mixte, érythémato-squameux de la verge, sur cicatrice indéterminée** (en collaboration avec GOUGEROT et Mlle ELIASCHEFF) (*Arch.*

derm.-syph. St-Louis, 1930, II, 3, p. 494 et *Bull. Soc. derm.-syph.*, Paris, 1929, p. 1213).

18. **Les formes frustes de la maladie de Hirschsprung et leur traitement** (en collaboration avec P. HILLEMAND) (*Gazette méd. de France*, 1931, IV, p. 52).

19. **Diabète bronzé avec infantilisme tardif** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN et AZERAD) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1931, p. 542).

20. **Deux observations de potomanes** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN, J. BESANÇON et KREBS) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1931, p. 1072).

21. **Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN, J. BESANÇON et PÉTRESCO) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1931, p. 1089).

22. **Présentation d'une potomane** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN et J. BESANÇON) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1931, p. 1151).

23. **Les troubles digestif et nerveux au cours de l'anémie pernicieuse primitive et l'importance de leur diagnostic précoce** (en collaboration avec PÉTRESCO) (*La pratique méd. fr.*, 1931, IV, p. 167).

24. **Note sur l'hypoglycémie provoquée chez les diabétiques** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN, ESCALIER) (*C.R. Soc. Biologie*, 1931, p. 655).

25. **Cancer généralisé du squelette** (en collaboration avec PÉTRESCO) (*Annales anat.-path.*, 1931, VIII, p. 777).

26. **Paralysie des mouvements de latéralité des yeux et intolérance gastrique au cours d'une dothiéntérie** (en collaboration avec M. LABBÉ, BOULIN et ESCALIER) (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1931, p. 1658).

27. **Les formes pseudo-gastriques du mégacolon** (*La pratique méd. fr.*, 1931, X, p. 432).

28. **L'hypoglycémie provoquée chez les sujets normaux** (en collab. avec ESCALIER) (*La Médecine*, 1931, XII, p. 530).

29. **Le nodule rhumatismal de Meynet** (en collaboration avec ROBERT DEBRÉ) (*Paris médical*, 1931, XLV, p. 394).

30. **Le nodule de Meynet : étude anatomo-pathologique** (en collaboration avec ROBERT DEBRÉ) (*Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, 17 nov. 1931).

31. **Hernie diaphragmatique congénitale** (en collab. avec ROBERT DEBRÉ et SEMELAIGNE) (*Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris 17 novembre 1931).

32. **Sur la paralysie diphtérique expérimentale : moyens d'étude** (en collaboration avec G. RAMON et R. DEBRÉ) (*C. R. Soc. Biologie* 1932, CIX, 9, p. 724).

33. **L'action du sérum antidiphtérique dans la paralysie diphtérique expérimentale** (en collaboration avec G. RAMON et R. DEBRÉ) (*C. R. Soc. Biologie*, 1932, CIX, p. 1349).

34. **Paralysie diphtérique expérimentale et immunité antitoxique active** (en collaboration avec G. RAMON et R. DEBRÉ) (*C. R. Soc.*, 1932, CX, p. 42).

35. **Travaux récents sur la diphtérie.** (*Le Nourrisson* 1932, II, p. 94).

36. **Etudes expérimentales et anatomo-pathologiques des paralysies diphtériques** (*Mémoire de médaille d'or*).

INTRODUCTION

Les paralysies diphtériques, signalées déjà par Nic. Lepois en 1580 (cité par Simmons), Ghisi (1747), Chomel l'ancien (1748), Marteau de Granvilliers (1767), Samuel Bard (1771), Bretonneau (1843) dans sa célèbre lettre à Blache et Guersant (cas de Herpin de Tours), ne furent parfaitement décrites que par Trousseau ; cet auteur donna une bonne description des paralysies survenant au décours du mal égyptiac, sans bien établir les rapports unissant paralysies et diphtérie : Maingault (1854) dans sa thèse confirme ces données. Depuis lors les travaux français se sont multipliés : l'allure clinique est précisée par Landouzy, Marfan, Aubertin, Babonneix, de Lavergne ; les thèses de Chéné, Mathieu, Segal mettent au point les diverses variétés cliniques. Mais depuis la découverte de la toxine diphtérique (1888), depuis les travaux anatomo-pathologiques de Charcot et Vulpian, les recherches se portent surtout sur la physio-pathologie et les lésions anatomiques des paralysies diphtériques.

Considérés jusqu'en 1862 comme le type des paralysies asthéniques (Gübler), *sine materia*, les accidents

nerveux de la diphtérie furent à ce moment rapportés à diverses lésions du système neuro-musculaire et Babonneix dans sa thèse a fait une excellente critique des diverses théories :

a) L'opinion ancienne de Hochhaus qui admettait l'origine *musculaire* des accidents ne paraît plus admissible actuellement ; les lésions musculaires sont fréquentes, mais contingentes et correspondent comme siège aux altérations nerveuses.

b) L'origine *méningitique* fut défendue par Humphrey (1863), Dühl, Cœrtel, Pierret et Millard (1879), Barth et Déjerine (1880), Sainclair (de Lyon), signalant soit une méningo-lymphite infiltrant les gaines vasculaires et comprimant les racines, soit une méningite en plaque, annulaire ou diffuse avec intégrité de la substance grise, des racines et des ganglions spinaux.

En réalité les lésions méningées sont exceptionnelles et l'intégrité anatomique de l'axe cérébro-spinal ou des nerfs périphériques semble avoir été affirmée après des examens insuffisants.

c) L'origine *centrale*, médullaire, a été exposée par Vulpian (1876) après avoir été signalée par Schweitzer, Cœrtel et Pierret ; puis le mémoire de Déjerine (1878) en marque l'étape fondamentale : sur cinq moelles de sujets décédés au cours de paralysies diphtériques, il aurait observé d'importantes lésions médullaires plus ou moins accusées suivant le degré de paralysie : altération des cellules radiculaires qui sont en outre diminuées de nombre, myélite péri-épendymaire, dilatation vasculaire, hémorragies méningées. En outre il note

d'importantes lésions de radiculo-névrite des racines antérieures, des nerfs périphériques, même intramusculaires. Il les subordonna aux lésions centrales. L'analyse des diverses observations publiées jusqu'en 1903 a permis à Babonneix de résumer ainsi les lésions signalées.

« Dans la majorité des cas les lésions cellulaires consistent en atrophie et disparition de nombreuses cellules, rupture de leurs prolongements, fonte plus ou moins complète des éléments chromatiques ; ces lésions, parfois exclusives, contribuent pour la plus grosse part à constituer la polio-myélite antérieure tantôt légère, tantôt subaiguë, voire franchement aiguë des cas d'Abercrombie, Déjerine, Katz, Kidd, Meyer, Preisz, Quinquaud, Richon, Sharkey, Vulpian ; les cellules des cornes postérieures ne sont atteintes que dans les cas de Meyer et de Preisz.

Aux lésions cellulaires s'associent souvent des lésions névrogliques consistant en prolifération plus ou moins marquée des noyaux associés souvent à des lésions du canal central.

Les lésions des cordons postérieurs ou latéraux sont parfois signalées.

Quant aux lésions vasculaires elles sont constantes et plus ou moins accusées ».

Expérimentalement des lésions de myélite furent obtenues par injection de toxine, mais sans observation constante de paralysies par Enriquez et Hallion (1894), Crocq, Mouraview, Mouratow, Ferré, Donaggio, Luisada et Pacchioni, Woodhead, Verger (1900), Foulerton et Campbell Tomson, Rainy.

Dans la plupart des cas on trouve des lésions simulta-

nées de névrite et de myélite, mais alors que certains subordonnent les secondes aux premières (Bielschowsky et Nairkowsky), les autres estiment que les lésions périphériques sont secondaires aux lésions du névraxe (Rainy).

d) Les lésions de *névrite* furent signalées dès 1862 par Charcot et Vulpian et retrouvées par Lorain et Lépine, Liouville (1872), Gombault (1881), P. Meyer, Gaucher, Pitres et Vaillard, Arnheim, Sano.

La névrite wallérienne est la lésion la plus fréquemment notée, puis la névrite segmentaire péri-axile, la topographie des lésions restant des plus variées.

Expérimentalement Martin (1891) et Stcherback (1893) ont noté de la névrite segmentaire péri-axile, Crocq (1898), Mouraview, Ferré, des lésions de névrite wallérienne.

Ces diverses lésions existent seules ou associées à des lésions centrales, aussi les auteurs discutent-ils à nouveau la prééminence d'un ordre de lésions sur l'autre.

Babonneix dans sa thèse rattache les paralysies de type Landry à des lésions centrales de même que les paralysies localisées et il ne retient l'origine périphérique par névrite ascendante que dans certains cas de paralysies expérimentales obtenues à distance à la suite d'injection de toxine dans le nerf sciatique.

Depuis lors peu de travaux ont paru en France : Guillaumin et ses collaborateurs Guy Laroche, Grigaut (1911) après des recherches tant expérimentales que cliniques sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement se firent les défenseurs de la fixation de la toxine sur la substance

cérébrale et notamment les lipoïdes ; Bourguignon montre l'affinité de la toxine diphtérique pour les nerfs et muscles de chronaxie moyenne.

Dufour, puis P. Marie et Mathieu, Chauffard et Mlle Leconte, de Lavergne et Zøeller, Léchelle et Mlle Segal affirment sur des arguments cliniques l'origine centrale de ces accidents. Déjerine par contre revient sur son opinion première et considère l'origine périphérique comme la plus vraisemblable : Raymond en fait une celluléo-névrite unissant ainsi neurone et nerf périphérique.

A l'étranger les publications sont plus nombreuses ; citons notamment celles de Dreyer, Madsen, Meyer (1905), Field, Cernovodeanu et Henri, Sarteschi (1914), Sørensen, Walshe (1918), Poletti (1930), les divers auteurs de la monographie anglaise « Diphtéria » (1923), Friedemann et Elkeles (1930). Malgré l'abondance de ces recherches la pathogénie des paralysies diphtériques restait encore fort obscure et dans un ouvrage récent Schick pouvait en conclure « qu'il restait encore des lacunes à combler pour parfaire nos connaissances ».

Nous avons donc repris cette étude tant au point de vue expérimental qu'anatomique et thérapeutique. Ce travail n'a pu être mené à son terme qu'avec la bienveillance de MM. les Pr^s Lhermitte et G. Ramon qui nous ont ouvert leur laboratoire, nous ont accueilli comme élève et ont bien voulu contrôler nos examens, diriger nos recherches : nous ne saurions trop les en remercier.

Inspirateur de notre thèse au cours de notre bref séjour dans son service, M. le Pr Robert Debré nous a constamment guidé tant par l'intérêt qu'il portait à ces recherches que par ces multiples séances de travail auxquelles il a coutume d'obliger ses élèves : par le choix des idées qu'elles déterminent, les discussions qu'elles entraînent, elles concourent à éclairer la voie à suivre. Il sait quels sont notre respect, notre admiration, notre affection pour lui : qu'il veuille bien trouver dans ces quelques lignes le témoignage de toute notre gratitude.

Historique critique des paralysies diphtériques expérimentales

Après l'identification en 1884 par Loeffler du bacille diphtérique, cet auteur essaya en vain la reproduction expérimentale des accidents paralytiques ; cependant en 1888 Roux et Yersin dans une suite de mémoires précisaient l'existence d'une toxine diphtérique et démontraient son rôle dans la production des paralysies. A la suite de l'injection intraveineuse chez le lapin de culture diphtérique ou de toxine, ils observaient la mort fréquente en moins de 4 jours ; le plus souvent la maladie se terminait par une paralysie généralisée ne précédant que de peu la mort. Lorsque la mort ne survenait pas dans un délai aussi court, la paralysie est plus facile à observer.

« Elle débute d'ordinaire par le train postérieur et parfois elle est si rapidement progressive qu'en un ou deux jours, elle a envahi tout le corps et que l'animal meurt par arrêt de la respiration et du cœur.

D'autres fois, la paralysie reste limitée pendant un certain temps aux pattes postérieures ; elle commence par une faiblesse des muscles qui donne à la démarche une allure par-

ticulaire, puis elle devient plus complète et les mouvements du train antérieur sont seuls conservés. La maladie est presque toujours envahissante, gagnant le cou et les membres antérieurs. Il n'est pas rare de voir la mort survenir subitement sans convulsions, surprenant l'animal dans l'attitude dans laquelle on venait de le voir quelques instants auparavant ».

Bref dans toutes les expériences, sauf une, la paralysie apparaît entre le 2^e et le 9^e jour d'une manière brusque frappant les membres postérieurs d'une façon bilatérale et symétrique et en quelques heures ou quelques jours au plus elle se complète suivant le mode extenso-progressif et emporte l'animal; exceptionnellement la guérison est observée.

Dans une seule expérience la période d'incubation atteint trois semaines.

Ces formes de paralysie ascendante à type Landry ont été aisément reproduites par divers auteurs :

Beck (1890), Martin (1893), Escherich, Crocq, Madsen (1896), Courmont, Doyon et Paviot, Charpentier (1899), Babonneix (1904). Elles ne répondent évidemment guère à l'aspect clinique de la paralysie humaine; aussi conçoit-on aisément les multiples objections apportées par nombre d'auteurs à l'origine toxinique des accidents humains.

Frappés par le rapport constant qui existe entre le siège de l'inoculation diphtérique et le siège de la paralysie consécutive, Ferré (de Bordeaux) sur des oiseaux, puis Babonneix sur le chien ou le lapin ont tenté de réaliser des paralysies localisées frappant exclusivement

la région inoculée : la simple injection sous-cutanée dans la patte d'un lapin de quelques gouttes de toxine détermine 4 jours après une paralysie de celle-ci. Cette monoplégie se complète en quelques jours et ne s'étend que lentement sans arriver à la paralysie généralisée.

En variant les doses de toxine il a pu produire toutes les variétés de paralysies depuis la paralysie localisée à la paralysie généralisée ; mais dans toutes ces expériences, ainsi que le fit remarquer Rist (1904) la période de latence, d'incubation est très courte, quelques jours au plus, alors que chez l'homme le délai d'apparition oscille entre 10 et 25 jours, parfois plus ; d'autre part la paralysie humaine est le plus fréquemment parcellaire, incomplète et n'entraîne la mort que dans un nombre restreint de cas. Aussi déniait tout rôle paralysant à la toxine voulait-il voir dans une endotoxine bacillaire le poison paralysant, opinion reprise par Mya, Cruveilhier, mais critiquée par Concetti, Valagussa, Babonneix.

En 1913, Römer et Viereck réalisent par injection de souches bactériennes à dose sous-mortelle, des paralysies d'abord localisées puis généralisées chez le cobaye, mais ceci d'une manière inconstante.

En démontrant en 1931 l'unicité de la toxine diphtérique, et rapportant ainsi la variabilité des phénomènes toxiques observés à la quantité de poison contenu dans les divers échantillons de toxine mis en œuvre, G. Ramon nous a permis d'envisager le problème expérimental de plus près et de le mener à bonne fin.

Pour Ehrlich la toxine serait composée d'une série de

substances dont chacune, *in vitro* et *in vivo*, posséderait une activité particulière :

la toxine proprement dite, poison qui cause la mort ;

la toxone provoquant les œdèmes, la paralysie ;

la prototoxine ;

la deutérottoxine... ;

les toxoïdes, les prototoxoïdes, les toxonoïdes..., modifications variées des précédentes.

Comme le fait remarquer Ramon, l'existence propre de ces substances n'a jamais été démontrée, mais leurs dénominations ont persisté.

A la suite de nombreuses expériences effectuées en injectant à des cobayes,

ou de la toxine diphtérique,

ou de la toxine insuffisamment neutralisée par l'antitoxine (surtout riche en toxone, d'après Ehrlich),

ou de la toxine vieillie ou incomplètement formolée (riche en toxoïde),

Ramon a constaté suivant les doses la succession des mêmes phénomènes : mort rapide avec manifestations toxiques accusées, mort lente avec œdèmes, escarres ou paralysies tardives ou survie avec signes de paralysie légère.

L'effet produit se ramène à une question de dose et non à la nature des hypothétiques composants des divers échantillons.

Les différents effets obtenus avec les toxines diversement altérées et qui sont en rapport avec le reste plus ou moins grand de toxicité conservé par les molécules, correspondent aux effets différents que produisent des

doses variées de toxine non altérée mais simplement très diluée (1).

Ceci explique aisément que la production des paralysies soit en général plus constante avec une toxine atténuée ou sous-neutralisée qu'avec la toxine pure simplement diluée : dans ce dernier cas on n'injecte proportionnellement qu'un petit nombre de molécules et lors de leur dispersion dans l'organisme il peut se faire que le système nerveux n'en fixe qu'une quantité nulle ou seulement suffisante pour certains animaux et insuffisante pour d'autres, suivant la susceptibilité individuelle de l'animal, notée depuis longtemps pour la détermination de la dose minima mortelle.

Au contraire dans le premier cas, la quantité de molécules nocives est beaucoup plus considérable et proportionnellement lèse en plus grand nombre les cellules nerveuses d'où l'apparition plus régulière des paralysies.

Le problème revenait donc à injecter une quantité suffisante de toxine, sans que cette quantité soit capable de tuer rapidement l'animal ; c'est grâce aux travaux poursuivis par Ramon que nous avons pu satisfaire à ces deux conditions en apparence contradictoires.

Nous envisagerons successivement :

— *L'étude clinique* de la paralysie expérimentale

(1) Il est en effet logique d'admettre avec Bordet que chaque molécule de poison se trouve atteinte au même degré par l'antitoxine ou le formol.

- a) du cobaye, en y joignant l'étude chronaxique ;
 - b) du lapin ;
 - c) du chien ;
 - la *pathogénie* des accidents : le rôle de la toxine diffusible ;
 - la *fixation de la toxine* sur les centres nerveux ;
 - l'*étude anatomique* humaine et animale ;
 - la *physio-pathologie* des paralysies diphthériques ;
 - l'*étude thérapeutique*.
-

Etude clinique de la paralysie expérimentale

Détermination de la dose paralysante

Au cours des transformations que subit la toxine diphtérique en contact avec l'aldéhyde formique dans la production de l'anatoxine, le produit passe par des stades successifs de toxicité décroissante.

Après de multiples essais en collaboration avec G. Ramon et Robert Debré nous nous sommes adressés à une toxine dont l'activité a été réduite par l'addition d'un peu de formol (4,35 ‰) durant un séjour de 22 heures à l'étuve et qui tue le cobaye de 280 grammes à la dose de 1/8^e cc. en 4 ou 5 jours.

La paralysie expérimentale

A) Le cobaye

1) Si nous injectons dans les muscles de la patte postérieure droite d'un lot de cobayes de 280 à 300 gr. environ, 1 cc. d'une solution au 1/20 de cette toxine, on observe les faits suivants ;

Dans les premiers jours après l'injection, rien ne permet de distinguer ces animaux des cobayes témoins sains ; tout au plus le 4^e ou le 5^e jour peut-on noter chez certains un peu d'œdème autour du point injecté gênant la marche et pouvant faire croire à un début de paralysie. Il n'en est rien et cette impotence légère rétrocede en trois à quatre jours.

Ce n'est que vers le 15^e jour au plus tôt chez les uns,

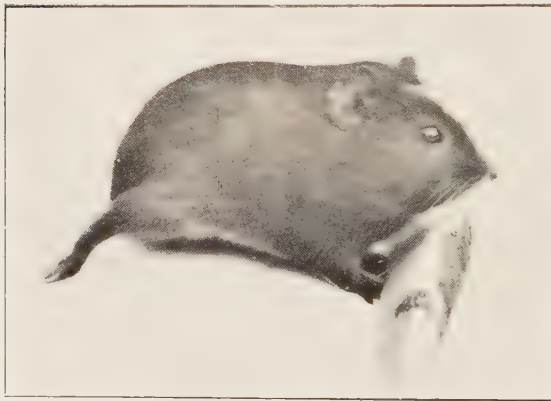


FIG. 1. — Extrait d'un film du D^r Commandon.

vers le 20-25^e jour chez les autres, que se manifestent les premiers symptômes des paralysies au niveau du membre où l'on a pratiqué l'injection. Au repos la patte postérieure droite est en extension, légèrement déjetée de côté (fig. 1), chez l'animal en mouvement elle conserve le plus souvent cette position, la face plantaire regar-

dant vers le haut ; de temps à autre le cobaye la ramène sous le ventre, attitude bien différente de la contracture de l'animal, qui dans les mêmes conditions, a reçu de la toxine tétanique.

Cette paralysie d'abord locale s'étend progressivement les jours qui suivent, le train postérieur se prend, sans qu'à aucun moment on ne puisse saisir la succession des faits décrits par Babonneix :

Paralysie localisée, prise des sphincters, paralysie bilatérale.

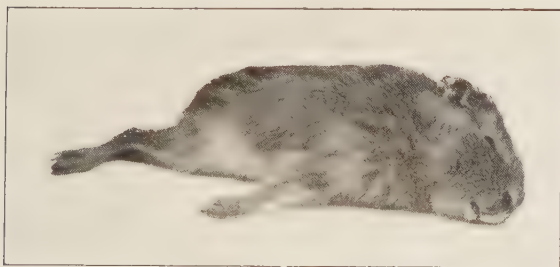


FIG. 2. — Extrait d'un film du D^r Commandon.

L'attitude du cobaye devient tout à fait caractéristique : déjà au repos on note le contraste existant entre la partie postérieure du corps, flasque, inerte et la partie antérieure dont les muscles ont conservé toute leur tonicité.

A la marche, cette paralysie s'extériorise manifestement : tantôt l'animal progresse par « à coups », par

bond, prenant appui sur son train antérieur pour tirer sa moitié postérieure ; tantôt il a l'air de ramper sur le sol en ondulant, les pattes postérieures en extension prolongeant l'axe du tronc, les membres antérieurs en flexion sous le corps ; à noter que les membres postérieurs peuvent cependant être fléchis et ramenés sous le corps à certains moments, mouvements impossibles chez l'animal tétanique.

Par la suite le train antérieur se trouve pris à son tour : l'animal chancelle, tombe sur le côté, se redresse péniblement et progresse à peine en rampant. Puis l'impotence devient absolue : l'animal ne peut effectuer aucun mouvement malgré toutes les sollicitations (fig. 2), la nourriture doit être mise à sa portée. Des troubles cardio-pulmonaires, dyspnée, tachycardie, se manifestent : le cobaye reste inerte, apathique, sur le flanc, et la mort survient par syncope ou asphyxie dans un délai variant de 35 à 40 jours et plus après l'injection.

2) Si l'on emploie une dose de poison diphtérique plus considérable, 1/15 cc. par exemple l'évolution est calquée sur la précédente mais se fait plus rapidement : les phénomènes paralytiques évoluent en 10 à 15 jours et tuent l'animal du 25^e au 30^e jour.

3) A l'opposé, avec une dose faible, 1/30 cc. par exemple, la période de latence se trouve prolongée ; la paralysie ne se manifeste que vers le 20^e, 30^e jour, parfois plus tardivement et se borne en général à une paralysie localisée à la patte inoculée, évoluant favorablement en 15 à 20 jours. Quelques signes d'extension apparaissent par-

fois, mais le pronostic n'en reste pas moins favorable et l'animal recouvre sa mobilité complète en trois à quatre semaines.

ETUDE DE LA CHRONAXIE SUR LES COBAYES
PRÉSENTANT UNE PARALYSIE LOCALE (1)

Les déterminations ont été faites par voie percutanée sur des cobayes non anesthésiés, après repérage sur un animal sacrifié des points moteurs et ont été répétées à plusieurs reprises, pour éliminer les erreurs dues aux mouvements volontaires et de défense des animaux.

On a étudié les chronaxies des muscles fléchisseurs et extenseurs des orteils des pattes postérieures. Ces mesures approximatives se sont montrées suffisantes en pratique, car comme nous nous en sommes rapidement rendu compte, les variations pathologiques font augmenter les chronaxies dans le rapport de 1 à 10, alors que la précision de notre méthode est de l'ordre de 100 à 200 % près.

Tous nos cobayes étant injectés au niveau de la patte postérieure droite le 7 janvier, le côté gauche jouait le rôle de témoin.

Cliniquement la paralysie localisée n'apparaît que le 29 janvier.

(1) Ces mesures ont été effectuées par le Dr Liberson et Mlle le Dr Néoussikine, sous la direction de M. le Dr Laugier ; nous les en remercions vivement

On sait que la chronaxie, temps de passage nécessaire pour obtenir le seuil avec une intensité double de la rhéobase ou intensité liminaire (Lapicque) est une caractéristique de l'excitabilité neuro-musculaire.

Voici nos résultats, les chronaxies étant exprimées en millième de seconde :

FLÉCHISSEURS		Date de l'examen	EXTENSEURS	
Droit	Gauche		Droit	Gauche
0.20	0.20	9 janvier	0.08	0.28
0.08	0.24	13 janvier	0.24	0.20
0.12	0.12	18 janvier	0.6	0.32
0.12	0.12	22 janvier	0.4	0.28
3.2	0.60	5 février	2.4	0.56
5.2	0.20	10 février	1.6 (a)	0.12

(a) 3,6 par excitation longitudinale en dehors du point moteur).

En résumé :

Au niveau des *extenseurs*, on note :

Le 9 janvier (deux jours après l'inoculation) une chronaxie plus petite à droite qu'à gauche, écart de l'ordre des erreurs expérimentales, bien que Bourguignon ait signalé que le début d'une dégénérescence puisse être marqué par une diminution de la chronaxie.

Le 13 janvier : chronaxie normale.

Aux examens suivants une augmentation notable des chronaxies, atteignant le 5 février environ dix fois la valeur normale.

Au niveau des *fléchisseurs*, de même on note une augmentation très nette des chronaxies les 5 et 10 février.

Ces modifications quantitatives ne sont pas seules à observer : à partir du 18 janvier (12 jours après l'inoculation) on constate d'importantes modifications qualitatives, alors même que les chronaxies étaient peu modifiées ; elles ne portent que sur les extenseurs des orteils

dont la contraction musculaire est ralentie et notamment diminuée d'amplitude.

Le 5 février, en outre, on remarque une augmentation légère des chronaxies du membre gauche, puis le 10 février une diminution ; ces faits ont été décrits par Bourguignon sous le nom de répercussion (au cours d'une dégénérescence musculaire unilatérale les muscles du membre opposé peuvent montrer de légères modifications de leur excitabilité).

Il semble donc que le processus dégénératif prédomine au niveau des extenseurs.

Cette étude chronaxique succincte et approximative nous a donc permis de déceler l'existence nette et indéniable d'une dégénérescence neuro-musculaire ; nous poursuivons chez le chien la mesure plus rigoureuse de ces variations. Il serait notamment intéressant de savoir si la dégénérescence atteint totalement ou partiellement les faisceaux musculaires, traduction physiologique pour Bourguignon des dégénérescences dites partielles ou totales.

Nous avons poursuivi nos expérimentations sur d'autres animaux :

B — Le lapin.

Cet animal réagit d'une manière bien spéciale à la toxine diphtérique et semble d'une susceptibilité particulière à celle-ci : nous n'avons pu réaliser de manière constante chez lui de paralysie localisée ou de façon très transitoire ; en quelques heures la paralysie se généralise et emporte l'animal.

Il en est ainsi dans notre expérience du 16 octobre 1931 ; on injecte dans la peau ou le muscle de la patte postérieure droite de huit lapins des doses décroissantes d'une toxine atténuée :

3 cc. toxine	{	<i>sous la peau</i> , mort 48 h. après, amaigri, sans paralysie. <i>dans le muscle</i> , présente 48 h. après une paralysie postérieure avec incontinence sphinctérienne ; mort dans la nuit.
1 cc. toxine	{	<i>Sous la peau</i> , mort 72 h. après sans paralysie, <i>dans le muscle</i> , présente le 4 ^e jour une paralysie postérieure ; mort dans l'après-midi.
1/3 cc. toxine	{	<i>sous la peau</i> , mort 4 jours après sans paralysie, <i>dans le muscle</i> , mort le 6 ^e jour après quelques symptômes paralytiques peu nets.
1/10 cc. toxine	{	<i>sous la peau</i> , reste parfaitement bien portant, <i>dans le muscle</i> , — — —

Il importe d'ailleurs de noter la fréquence des paralysies obtenues chez le lapin avec diverses toxines microbiennes, autres que la toxine diphtérique, la toxine dysentérique par exemple, les symptômes restant les mêmes.

C. — Le chien.

Par contre celui-ci est également un animal de choix :

Le 12 février 1932 on injecte dans le muscle d'une patte d'un jeune chien 1/10 cc. d'une toxine insuffisamment atténuée. Le lendemain et le surlendemain de l'injection, l'animal présente une réaction douloureuse de la patte injectée. Tout rétrocede le 6^e jour.

Le 17^e jour (1^{er} mars) les premiers signes de paralysie apparaissent : sorti de sa niche, le chien trébuche de

temps à autre, fait un faux pas et parfois tombe sur le côté.

Les jours suivants ces signes s'accroissent ; le 5, le 6 mars il arrive avec peine à se tenir debout, écarte les jambes, la patte postérieure injectée restant fortement déjetée de côté, et fléchissant à tout instant. Au bout de quelques pas l'animal tombe et s'essouffle facilement.

Peu à peu la paralysie se généralise d'une manière analogue à la paralysie expérimentale du cobaye et emporte l'animal au milieu de troubles cardio-pulmonaires.

*
* *

Qu'il s'agisse donc de cobaye ou de chien, nous avons obtenu ainsi d'une façon constante des paralysies localisées au point d'inoculation, apparaissant entre le 12^e et le 20^e jour, restant localisée ou se généralisant plus ou moins, avec le pronostic variable que comporte cette diffusion : guérison ou mort par troubles cardio-respiratoires ou syncope.

Ne rappellent-elles pas, en tous points, aux localisations près, la clinique humaine ? la paralysie vélo-palatine peut rester l'unique symptôme et s'installer pratiquement à la suite d'une angine ; parfois au cours même de l'angine on note une légère gêne à la déglutition : il s'agit alors de la paralysie angineuse de Sée par œdème de la muqueuse, fait que l'on observe dans n'importe quelle angine.

Ordinairement les premiers troubles apparaissent après la chute des fausses-membranes entre le 8^e et le 15^e

jour, parfois plus tardivement et contrairement à l'opinion classique Marfan a montré la gravité des paralysies précoces. Ces faits s'éclairent aisément à la suite des travaux récents de R. Debré, Ramon et Thiroloix : le bacille diphtérique possède en effet deux actions, le pouvoir pathogène essentiel, le pouvoir toxigène qui n'évoluent nullement d'une façon parallèle. Si le bacille a un pouvoir toxigène fort, la paralysie sera précoce ; à l'opposé des bacilles à pouvoir toxigène faible pourront donner une paralysie tardive (en admettant que les phénomènes paralytiques relèvent de la toxine).

Dans d'autres cas elle se généralise d'abord aux muscles pharyngo-laryngé-oculaires, puis aux membres inférieurs et enfin aux autres régions musculaires.

Nos expériences répétées sur des centaines de cobayes et une dizaine de chiens ont constamment fourni des résultats identiques ; il semble qu'elles suffisent à réfuter les diverses théories niant à la toxine diffusible un rôle paralysant.

Rist avait voulu voir dans une *endo-toxine bacillaire* le poison paralysant, expliquant ainsi l'inefficacité préventive et curative de la sérothérapie : injectant dans le *péritoine* d'un cobaye 0,25 d'une émulsion de bacilles secs, c'est-à-dire débarrassée de la *majeure partie* de toxine diffusible par filtration, lavage à l'alcool-éther et desséchée dans le vide sulfurique, il avait constaté la mort de l'animal en trois jours sans phénomènes paralytiques ; si, par contre, on adjoignait une *injection sous-cutanée* de 5 cc. de sérum antitoxique, l'animal mourait au bout de 12 jours après apparition dès le

7^e jour de phénomènes paralytiques. Pour lui le sérum agissait donc sur la toxine soluble entraînée par les corps microbiens et permettait à l'endotoxine bacillaire d'agir.

En réalité ne faut-il pas voir dans cette expérience une différence de vitesse d'absorption ? La toxine injectée dans le péritoine ayant le temps de se fixer en partie avant que l'antitoxine injectée par voie sous-cutanée n'ait eu le temps de gagner la circulation et de la neutraliser.

C'est ce que nous démontrent nos expériences ; jamais nous n'avons observé le moindre trouble ou la moindre manifestation paralytique chez nos animaux, soit vaccinés antérieurement au moyen de l'anatoxine, soit ayant reçu antérieurement ou simultanément à l'injection de toxine, une dose de sérum antitoxique.

Plus récemment encore, Rist vit dans la constatation de De Lavergne et Zoeller, d'Armand-Delille sur la fréquence des réactions de Schick négatives au cours de paralysies diphtériques, un nouvel argument en faveur de sa thèse.

Il n'en est rien ; étudiant à plusieurs reprises la *teneur en antitoxine* du sang de nos cobayes, nous avons pu constater que l'injection de toxine atténuée produisait à la fois et la paralysie et l'immunité de l'animal :

Un lot de cobayes est inoculé suivant notre technique et fait des paralysies ; à ce moment on sacrifie un certain nombre d'animaux et on dose l'antitoxine de leur sérum. Elle se montre supérieure à 1/10 d'unité antitoxique, alors que l'on sait que la réaction de Schick se

négative à partir de 1/30 d'unité antitoxique : le même antigène a donc produit l'immunité et les paralysies. La fixation du poison sur les tissus nerveux demande en effet quelques heures, la production d'antitoxine exige près de 10 jours ainsi que l'a établi Ramon et l'on conçoit évidemment que cette dernière ne puisse agir ainsi sur la toxine fixée.

Les mêmes constatations se retrouvent en clinique humaine ; grâce à la bienveillance des D^{rs} Guillemot et Grenet nous avons pu suivre avec notre ami Jean Bernard un certain nombre de petits malades au pavillon de la diphtérie de l'hôpital Bretonneau.

Chez un certain nombre de ceux-ci présentant des phénomènes paralytiques nous avons pratiqué le dosage de l'antitoxine de leur sérum ; en voici les résultats :

Denise Gl... (observation 1, détaillée plus loin) : angine diphtérique traitée 3 jours après le début apparent par 70.000 unités antitoxiques en quatre jours. Au 12^e jour apparition d'une paralysie vélo-palatine alors que son sérum contient 5 *unités antitoxiques* au centimètre cube.

Extension de la paralysie aux membres inférieurs le 20^e jour avec un sérum contenant encore 3 *unités antitoxiques*. Evolution mortelle.

Paul Ch... Paralysie du voile alors que son sérum titre 2 U. A. ;

Gisèle Bad... Paralysie du voile alors que son sérum titre 20 U. A. ;

Georges Lap... Paralysie du voile alors que son sérum titre 15 U. A. ;

Charles Bou... Paralytie du voile alors que son sérum titre 12 U. A.

Kleinschmidt a également constaté la présence d'un excès d'antitoxine dans le sérum de deux malades atteints de paralysies diphtériques peu de jours avant leur mort.

D'autres auteurs ont voulu faire jouer un rôle direct au *bacille* lui-même qu'ils auraient retrouvé dans les centres nerveux après autopsie (Barbier et Tollemmer, Richardière, Cocurat, Zacchiri, Poty, Bouchut et Durand, Leede, Bonhoff) ; il importe de remarquer :

1° Que ces recherches ont toutes été faites dans les conditions légales, c'est-à-dire de 24 à 36 heures après la mort, donc en pleine septicémie post-agonique ;

2° Que la présence du bacille de Klebs-Löffler a été inconstante et paradoxale :

absence du bacille chez les sujets morts de paralysie, présence au contraire chez des diphtériques sans paralysie.

Nous-même ensemençant à plusieurs reprises des fragments d'encéphale ou de nerfs prélevés sur des cobayes sacrifiés avant leur mort naturelle et injectés avec une émulsion de bacilles, n'avons jamais décelé le moindre bacille, confirmant ainsi les idées de Plange pour lequel la présence du bacille dans les organes est extrêmement rare lorsque les cultures sont faites aussitôt après la mort,

*
* *

Enfin à l'étranger des faits malheureux et encore peu connus sont venus confirmer le rôle de la toxine dans la production des paralysies diphtériques :

1^o Grâce à l'obligeance du P^r ZINSSER (de Boston) nous avons pu prendre connaissance d'un rapport concernant une intoxication diphtérique accidentelle due à l'immunisation par les mélanges toxine-antitoxine (Texas 1919) :

« Sur 120 enfants, 24 demeurèrent indemnes, 96 présentèrent des accidents variables, 10 moururent.

Sur les 10 cas mortels, 7 relèvent de toxémie aiguë, 3 de paralysies cardio-respiratoires, au 31^e, au 39^e et au 46^e jour.

Immédiatement après l'injection du mélange toxine-antitoxine au niveau du deltoïde, les sujets ressentirent une brûlure intense durant quelques heures (deux à huit heures), suivie d'un œdème local avec douleur atroce.

Cet œdème s'étendit durant les jours suivants et rétro-céda vers le 6^e ou le 7^e jour. Sur quelques-uns de ces placards apparurent au bout de 24 à 48 heures quelques petites bulles pemphigoïdes dont le contenu, très irritant sur la peau normale, se montra constamment stérile.

Parfois se produisit une nécrose locale dans la zone œdématisée.

Puis dès le 9^e, 10^e jour se manifestèrent des signes de défaillance cardiaque : tachycardie à 130-150, souvent

irrégulière accompagnée d'un léger souffle systolique et d'une accentuation du deuxième bruit pulmonaire : la tension artérielle ne fut pas prise.

Ces signes persistèrent jusqu'à la fin de la huitième ou neuvième semaine.

L'atteinte du système neuro-musculaire se manifesta du 16^e au 21^e jour et dans un ordre déterminé, toujours le même, atteignant successivement divers groupes musculaires.

L'ordre d'apparition fut le suivant :

Muscles ciliaires, du milieu à la fin de la 3^e semaine.

Voile du palais, 3^e à 4^e semaine.

Muscles respiratoires, 3^e à 6^e semaine.

Muscles extrinsèques de l'œil, 5^e semaine.

Muscles cervicaux, 6^e semaine.

Muscles des membres supérieurs, 6^e à 7^e semaine.

Muscles de la langue, 8^e semaine.

Muscles des membres inférieurs, 8^e à 9^e semaine.

De nombreux auteurs affirment que la paralysie atteint le plus communément le voile ; ceci est probablement vrai dans la diphtérie, mais dans cette série de cas, ce sont les muscles ciliaires qui furent les premiers atteints et la dilatation pupillaire fut le symptôme le plus net dans tous les cas.

En dehors d'un certain degré d'engourdissement, de picotements et de démangeaisons, il n'y eut aucun trouble sensitif ; le nerf facial fut constamment respecté.

Onze enfants furent traités par la sérothérapie à la dose de 1000 unités antitoxiques entre le 3^e et le 15^e jour :

5 moururent (deux étaient pratiquement moribonds au moment de l'injection).

6 furent améliorés : administrée le troisième jour, l'antitoxine n'a pas d'action sur le développement des séquelles, notamment nerveuses, mais certainement raccourcit l'évolution de la maladie, car ces enfants entrèrent plus rapidement en convalescence.

La réaction de Schick n'avait été pratiquée que chez quelques enfants et ne put être prise comme critère d'immunisation, cependant sur cinq enfants à réaction positive, tous firent des réactions graves et trois eurent une évolution mortelle ».

2) OSSINOVSKY et JAKOWLEWA rapportent l'observation d'intoxication diphtérique survenue chez 14 enfants à Tachkent (U. R. S. S.) auxquels avaient été injectés 100 unités de toxine diphtérique au lieu et place d'anatoxine à la suite d'une erreur de flacon :

8 enfants moururent en deux semaines malgré l'injection de 40.000 unités antitoxiques dans les quatre premiers jours.

4 enfants présentèrent une polynévrite dont deux moururent.

*
* *

Il semble donc parfaitement démontré que la toxine, et elle seule, est responsable des paralysies survenant au décours de la diphtérie.

Babonneix a insisté dans sa thèse sur le rapport remarquable existant entre le siège de l'inoculation diphtérique et celui des paralysies consécutives ;

Angine unilatérale suivie de staphyloplégie unilatérale (Colin, Sée, Gubler, Aubertin et Babonneix),

paralysie laryngée succédant à un croup d'emblée (Marfan),

paralysie du bras droit par diphtérie cutanée de l'index droit (Paterson), du pouce (Walshe),

paralysie scapulaire gauche par diphtérie cutanée sous-claviculaire (Pitres et Vaillard),

paralysie des muscles abdominaux par diphtérie ombilicale (Kussmaul, Walshe).

En fait ces constatations ne sont pas absolues :

1) L'examen bactériologique de la gorge n'a pas toujours été pratiqué ;

2) Gayton (1894) signalait une paralysie du voile après diphtérie vulvaire, Cochrane (1921) signalait une paralysie du voile après diphtérie pénienne, Leendertz (1920) signalait une paralysie du voile après diphtérie vaginale, et Walshe ne signale que dans 27 % des cas de localisation extra-pharyngée le début de la paralysie par la région atteinte.

La statistique rapportée par Zinsser et signalée ci-dessus est également contre l'opinion de Babonneix ; en faisant l'analyse de cinq statistiques relevées à des époques diverses dans la littérature, on obtient le tableau suivant :

Auteurs	Siège de la paralysie initiale		
	Voile	Membres inférieurs	Muscles oculaires
Maingault (1834).	35 %	6 %	25 %
Rolleston (1913).	38 %	4 %	36 %
Petit	35 %	38 %	15 %
Woodheat	47 %	?	48 %
Leorat (1922)....	61 %	20 %	10 %

Nous reviendrons en discutant de la pathogénie des accidents sur cette importante question.

Fixation de la toxine

Dans une série de publications échelonnées de 1909 à 1911, MM. Guillain, Guy-Laroche, Grigaut avaient précisé le rôle dévolu à la substance cérébrale dans l'absorption ou la fixation de la toxine diphtérique ; à la suite d'inoculations sous-dure mériennes, sous-cutanées et intramusculaires d'une émulsion de la portion juxta-ventriculaire de la calotte bulbaire de malades décédés de paralysies diphtériques avec phénomènes bulbaires, ils avaient conclu à la fixation de la toxine sur le noyau du pneumogastrique et pensaient ainsi éclairer la physio-pathologie des paralysies diphtériques.

Cherchant à vérifier ces constatations divers auteurs français J. Renault et P. P. Lévy, Lereboullet et P. L. Marie n'ont pu reproduire ces expériences ; il faut d'ailleurs signaler que MM. Guillain et Laroche contestent l'authenticité de l'observation de Renault et Lévy, leur malade n'ayant pas présenté de paralysie de la X^e paire crânienne. Devant ces résultats discordants, nous avons poursuivi à notre tour, conformément au protocole opératoire de Guy Laroche, la vérification de ces diverses expériences.

A. — Rappelons d'abord le plus brièvement possible, *la technique et les expériences de cet auteur :*

Le matériel à injecter est prélevé immédiatement après la mort ou le sacrifice de l'animal et sera lavé longuement dans du sérum isotonique stérile pour éliminer le sang qu'il peut contenir. Puis les fragments de tissus, placés dans des récipients stériles sont broyés purs ou additionnés de sérum avec des baguettes de verre stérile.

Les animaux d'expérience sont des cobayes de 500 gr. environ ; la trépanation est faite à 3 mm. de la ligne médiane après désinfection de la peau à la teinture d'iode et légèrement en avant de la suture transverse postérieure.

L'aiguille est poussée avec précaution dans l'orifice jusqu'à ce qu'on ait pénétré dans l'espace sous-dur mérien ; on injecte lentement, on laisse le cobaye se débattre un peu, puis on retire l'aiguille.

Badigeonnage à la teinture d'iode. Fermeture de la peau.

Dans la première série d'expériences de Guy Laroche le matériel à injecter est prélevé sur trois malades morts de paralysie diphtérique.

Cas I. — Paralysie diphtérique bulbaire. Le bulbe et la moelle cervicale furent lavés pendant 24 heures, puis la portion juxta-ventriculaire de la calotte bulbaire est prélevée et broyée dans un mortier stérile avec son volume de sérum physiologique ; l'injection est faite à 3 cobayes :

le premier reçoit en injection intraveineuse 0 cc. 25 et meurt quelques heures après : l'autopsie est négative ;

le deuxième reçoit par voie intrapéritonéale 0 cc. 5 et meurt en 30 heures ; à l'autopsie les capsules surrénales sont rouges, la plèvre congestionnée avec un peu de liquide ;

le troisième reçoit 0 cc. 5 en injection sous-cutanée ; mort en 72 heures ; à l'autopsie congestion viscérale.

Par contre les mêmes injections réalisées sur trois cobayes avec des émulsions de la moelle cervicale et de la région antérieure pyramidale du bulbe furent négatives.

Cas II. — Paralysie diphtérique bulbaire.

Cobaye 1 : reçoit en injection intraveineuse 0 cc. 2 d'une

émulsion de noyaux d'origine bulbaire du vagospinal. Mort quelques heures après. Autopsie négative.

Cobaye 2 : reçoit en injection sous-cutanée 0 cc. 25 de l'émulsion. Reste intact.

Cobaye 3 : reçoit 0 cc. 25 de l'émulsion additionnée de 10 cc. de sérum antidiphtérique ; reste intact.

Cobaye 4 : reçoit en injection intraveineuse 0 cc. 2 d'une émulsion de la moelle dorsale. Reste intact.

Cobaye 5 : reçoit en injection sous cutanée 0 cc. 2 de cette émulsion. Reste intact.

Cas III. — Diphtérie maligne sans lésions paralytiques.

Les cobayes injectés dans les mêmes conditions restent indemnes.

Dans une deuxième série d'expériences, l'inoculation est faite avec du matériel provenant d'animaux expérimentalement paralysés :

Le chien I inoculé à la patte postérieure gauche avec une émulsion de bacilles diphtériques, présente 10 jours après une monoplégie antérieure droite, suivie de hoquet et de mort.

Les cobayes inoculés avec le cerveau et la région bulbo-protubérantielle de cet animal restent indemnes ; seuls ceux inoculés avec la moelle lombaire ou cervicale meurent ou se cachectisent.

Des lapins et des cobayes sont inoculés par voie sous-cutanée avec de la toxine diphtérique :

a) Lapins : les animaux meurent en 24 à 48 heures.

b) Cobayes : meurent en 24 h. sans phénomènes paralytiques. Les cobayes inoculés avec les émulsions viscérales, restent intacts s'il s'agit d'émulsion encéphalique, présentent une cachexie rapide en deux à sept jours s'il s'agit d'émulsion de capsules surrénales.

On voit donc que seuls les 3 cobayes du cas 1, le 1^{er} cobaye du cas 2, certains cobayes réinoculés avec le matériel du chien 1 et des lapins ont succombé, tous d'ailleurs, rapidement (quelques heures) et ne présentant que des lésions

minimes ou inexistantes ; les lésions les plus marquées consistent en une congestion des capsules surrénales.

Dans d'autres expériences l'auteur a également constaté que l'adjonction de sérum antidiphthérique à l'émulsion toxique neutralisait celle-ci et maintenait les cobayes indemnes.

*
* *

B. — Nos propres expériences ont toutes porté sur des pièces provenant de cobayes présentant une paralysie généralisée et des accidents cardio-pulmonaires que nous sacrifions et dont nous prélevons aussitôt l'axe cérébro-méningée et des fragments musculaires, soigneusement lavés 24 h. dans le sérum physiologique.

L'inoculation a toujours été faite par voie sous-durémérienne avec 3/10 cc. d'émulsion dans le sérum physiologique.

Voici le protocole de deux de nos expériences :

Expérience du 22 mars 1932

3/10 cc. émulsion —	Cobayes —	Evolution —	Autopsie —
Région du noyau X....	{ 1	Mort 12 heures après.	Néant
	2	Bien portant le 10 juillet.	
Cerveau restant	{ 3	Mort 24 heures après.	Néant
	4	Mort 6 heures après.	Néant
Muscle patte injectée ...	{ 5	Bien portant le 10 juillet.	
	6	—	
Région du noyau X lavé 24 h. dans sérum antidiphthérique.	{ 7	Bien portant le 10 juillet.	
	8	—	
Sérum antidiphthérique..	{ 9	Mort 70 jours après.	Néant
	10	Bien portant le 10 juillet.	
Témoins.....	{ 11	Bien portant le 10 juillet	
	12	—	

En résumé : 3 cobayes morts entre 6 et 24 h. dont un seul inoculé avec la région juxta-pédonculaire de la calotte bulbaire.

Autopsie négative, notamment pas d'hémorragie des capsules surrénales.

Expérience du 9 avril 1932

3/10 cc. émulsion	Cobayes	Evolution	Autopsie
Noyaux du X	63	Mort le 16 ^e jour.	Néant
	64	Bien portant le 10 juillet.	
	65	—	
	66	—	
Cerveau restant	67	Mort 4 heures après.	Néant
	68	Bien portant le 10 juillet.	
	69	—	
Cerveau plus sérum antidiphthérique	70	Mort le 7 ^e jour.	Néant
	71	Bien portant le 10 juillet.	
	72	Mort 2 heures après.	Néant Hémorragie méningée
Témoins	73	Mort le 12 mai	Néant
	76	Bien portant le 10 juillet.	
Inoculation à la patte postérieure droite d'une émulsion du noyau du X	73	Bien portant le 10 juillet.	
	74	Mort le 21 ^e jour sans pa- ralysie.	Néant

En résumé, si nous exceptons les cobayes 67 et 72 morts vraisemblablement du traumatisme opératoire, nous avons 4 cobayes morts entre le 7^e et le 33^e jour, dont seul l'un était inoculé avec l'émulsion du noyau du X dans la cavité sous-dure-mérienne.

Ce qui est remarquable dans ces deux expériences c'est : 1) l'absence de lésions spécifiques à l'autopsie des animaux ; 2) la survie prolongée de certains d'entre eux.

Nous n'avons donc pu vérifier les expériences de Guy Laroche et même si l'on veut reprendre avec attention ses protocoles opératoires, il semble qu'affirmer l'origine diphtérique d'une intoxication, par la constatation 24 h. après l'inoculation, de lésions hémorragiques des capsules surrénales ne répond plus actuellement aux critères que l'on réclame : en effet l'intoxication diphtérique lente se manifeste au bout de plusieurs jours, voire de semaines et s'extériorise par de l'amaigrissement, des paralysies parfois et à l'autopsie par des hémorragies surrénales ; mais nous n'avons jamais observé d'hémorragies capsulaires quelques heures après l'inoculation d'une fraction minime de toxine, même pure.

Dans une autre série d'expériences nous nous sommes adressé à une toxine pure, tuant au 1/1200 un cobaye de 250 gr. environ. Cette toxine fut diluée au 1/10 dans du sérum physiologique et injectée sous la peau du ventre des cobayes à la dose de 2 cc., soit environ 200 doses mortelles : mort des cobayes en 72 h. avec à l'autopsie des surrénales hémorragiques et œdème considérable au lieu d'injection.

Cette toxine fut laissée 24 h. en contact avec des fragments d'encéphale, de muscle puis additionnée ou non de sérum antidiphtérique et l'émulsion soigneusement lavée fut inoculée :

2 cc. émulsion	Cobayes	Evolution	Autopsie
—	—	—	—
Toxine diluée..	{	1 Mort en 48 h.	OEdème local. Hémorragies surrénales
		2 Mort en 72 h.	
Toxine plus antitoxine.	{	3 Reste indemne.	—
		4 Reste indemne.	
Cerveau laissé 24 h., en contact et lavé 24 h.	{	5 Reste indemne.	
		6 —	
Muscles d°	{	7 —	
		8 —	
Cerveau laissé 24 h. en contact et lavé 2 h...	{	9 Mort le 21 ^e jour.	Surrénales hémorragiques
		10 Amaigrissement.	
Muscles d°	{	11 Amaigrissement.	Néant
		12 Amaigrissement, mort le 30 ^e jour.	
Liquide décanté.....	{	13 Mort en 72 h.	Hémorragies surrénales
		14 Mort en 60 h.	

Les cobayes inoculés avec l'émulsion cérébrale ou musculaire survécurent ainsi que les animaux inoculés avec le mélange additionné d'antitoxine.

Par contre moururent en 48 à 72 heures les cobayes inoculés avec le liquide résiduel de ces émulsions pures.

Le complexe cerveau-toxine, s'il existe, n'est donc pas dissociable *in vitro*, comme l'indiquait Guy Laroche ; si, *in vivo*, la substance cérébrale fixe ou adsorbe une partie de la toxine circulante, la toxine ainsi fixée n'est nullement toxique pour l'animal d'expérience et *in vitro* la substance cérébrale comme le muscle, comme n'importe quelle substance laissée en contact 24 h. avec la toxine diphtérique entraîne un peu de cette toxine et lorsque le lavage est insuffisant, cette toxine entraînée suffit à intoxiquer l'animal.

Etude anatomo-pathologique

Nous rapportons tout d'abord ci-après trois observations personnelles et inédites de paralysies généralisées diphtériques humaines que nous avons pu suivre grâce à l'obligeance de certains de nos collègues ; elles sont suivies de l'examen anatomo-pathologique minutieux de leur axe cérébro-spinal prélevé après autopsie.

Dans une deuxième partie, on trouvera les comptes rendus détaillés de l'examen anatomique de cobayes expérimentalement paralysés, sacrifiés à des intervalles variables de leur date d'inoculation ou décédés de paralysies diphtériques généralisées.

A. — Observations humaines

Obs. I (due à l'obligeance du Dr GUILLEMOT). — Denise Gl..., 14 ans 1/2, entre à Bretonneau le 20 septembre 1931 au soir.

Le 16 septembre elle s'est sentie mal à l'aise, fébrile, se plaignant d'une légère gêne pharyngée. Vue par un médecin elle reçoit le 19, une injection de 10.000 unités de sérum antidiphtérique.

A l'entrée à l'hôpital, on se trouve en présence d'une malade prostrée, au facies pâle, à l'haleine fétide, présen-

tant un jetage nasal bilatéral, une déglutition pénible. Il existe une énorme adénite cervicale, avec une légère péri-adénite. L'examen de la gorge la montre encombrée de fausses membranes énormes couvrant les deux amygdales, engainant la luette, grisâtres parsemées de points hémorragiques et horriblement fétides. La température est à 39°, le pouls régulier bat à 130 pulsations par minute, la tension est à 10-8 au Vaquez.

Elle reçoit le 20 septembre, 80 cc. de sérum antidiphthérique, le 21, 80 cc., le 22, 40 cc. soit 70 000 U. A. en quatre jours.

Le 23 on note une légère amélioration locale, mais la rhinite persiste, l'état général est très touché; on note de l'albuminurie. Des ecchymoses sont apparues à chaque point d'injection. Le cœur, le foie, la rate paraissent normaux.

L'ensemencement de l'exsudat pharyngé sur sérum de bœuf coagulé a donné des colonies de bacilles diphtériques longs et moyens.

Le 24 un dosage d'antitoxine pratiqué montre l'existence de cinq unités antitoxiques au centimètre cube.

Le 28 la gorge est nettoyée, mais la malade, toujours pâle et fatiguée, se plaint de nausées et présente les signes classiques d'une paralysie vélo-palatine (12^e jour).

Le 2 octobre cette paralysie a partiellement rétrocedé.

Le 4 octobre apparaît une paralysie des membres inférieurs.

Un dosage d'antitoxine pratiqué ce jour montre la présence de 3 U. A. au centimètre cube.

Les jours suivants on assiste à l'évolution d'un syndrome secondaire et la malade meurt le 13 octobre.

L'autopsie est pratiquée le 15, la formolisation de l'axe cérébro-spinal ayant été pratiquée dès le décès :

Macroscopiquement : Moelle et encéphale normaux, surrénale gauche hémorragique, foie mou, jaunâtre, s'étalant sur le plateau d'autopsie,

Microscopiquement :

Foie : cardiaque ; capillaires très dilatés. Les trabécules hépatiques sont écrasées en certaines régions, quelques cellules hépatiques apparaissent isolées. Absence de lésions inflammatoires ou cirrhotiques.

Reins : hyperémiés ; les vaisseaux de la région pyramidale sont dilatés, remplis de sang, une grande partie des glomérules sont irrités, souvent symphysés sur de notables étendues avec la capsule de Bowmann. Prolifération nucléaire.

Surrénales : congestionnées, capillaires gorgés de sang. Surcharge lipoïdique de nombreuses cellules glandulaires, surtout dans la zone corticale. Absence d'inflammation.

Obs. II (due à l'obligeance du ^{Pr} FIESSINGER et du ^{Dr} ARNAUDET). — Mme Can..., 43 ans, est prise le 22 décembre 1931 d'une douleur à la gorge et d'une gêne à la déglutition ; comme elle soignait son fils atteint d'une angiae diphtérique grave, elle fut envoyée aussitôt à l'hôpital Claude Bernard.

A son entrée on se trouvait en présence d'une angine diphtérique typique avec fausses membranes envahissant l'arrière-gorge. Légère adénopathie sous-maxillaire, sa température est à 39° 7, sa tension à 12 1/2 — 8.

Elle reçoit le 23 décembre, 220 cc de. sérum antidiphtérique, le 24, 250 cc, et le 25, 250 cc, soit au total en trois jours 720 cc. de sérum (216.000 U. A.).

La culture sur sérum de bœuf coagulé a donné des colonies de bacilles moyens et courts.

Le 25 décembre, la température tombe à 38°, la gorge se déterge et la malade reçoit, pendant quatre jours, une injection d'extrait surrénal.

Le 29 éruption sérique ; l'ensemencement de gorge reste négatif.

La température redevient normale le 7 janvier 1932 et le 21 janvier la malade sort de Claude Bernard ayant reçu en

outre quelques injections de strychnine. Elle remarque cependant, dit-elle, une certaine gêne à la parole et dans les mouvements de déglutition.

Trois jours plus tard, soit le 24 janvier, elle remarque quelques fourmillements dans les membres inférieurs, quelques petits troubles dans la marche, associés à une certaine maladresse des membres supérieurs. Ces faits allant s'accroissant elle se décide à venir de nouveau à l'hôpital et entre le 2 février à la Charité.

À l'entrée la malade est pâle, dyspnéique (quarante respirations à la minute). La température est à 38° 5, le pouls rapide à 125, la tension artérielle à 15 9. L'examen de la gorge montre une muqueuse pâle et décolorée : la luette traîne sur la base de la langue, le timbre de la voix est nasillard, la gêne à la déglutition est manifeste ; elle ne peut ni siffler, ni souffler. L'anesthésie du voile est complète, le réflexe nauséux a disparu. Au niveau de l'appareil oculaire on ne note aucune paralysie extrinsèque, il y a disparition du réflexe pupillaire à l'accommodation, avec conservation du réflexe lumineux.

L'examen neuro-musculaire précise l'existence : d'une paralysie des membres inférieurs : abolition des réflexes rotuliens et achilléens, il n'y a pas de signe de Babinski, pas d'atrophie musculaire ; quelques légers troubles de la sensibilité superficielle surtout à l'extrémité du membre ; pas de troubles des sensibilités thermiques, tactiles ou douloureuses ; d'une paralysie des membres supérieurs ; maladresse des mouvements, suppression des réflexes tendineux ; d'une paralysie des muscles du tronc et du cou : la tête est balancelante, la malade ne peut s'asseoir, ni se maintenir assise. On note une parésie de l'hémi-diaphragme gauche.

On fait aussitôt une injection de 250 cc. de sérum antidiphthérique associée à 4 cc. d'adrénaline, douze milligrammes de strychnine et un abcès de fixation.

La malade meurt le 3 février de paralysie bulbaire.

L'autopsie est pratiquée le 5, après formolage immédiat de l'axe cérébro spinal.

Macroscopiquement on ne constate rien ; pas d'hémorragies surrénales, pas de lésions méningées.

Obs. III. (due à l'obligeance des D^{rs} J. HUTINEL et DUCAS).
— Paul Bau..., 18 ans, entre le 21 janvier 1932 à l'hôpital temporaire du Bastion 29 pour une angine dont le début semble remonter au 19 janvier.

A l'examen on constate un aspect pseudo-phlegmoneux de l'amygdale droite recouvert d'un enduit sale, facilement décollé. La température est à 39°2.

Le 23 janvier, aspect typique d'angine diphtérique avec fausses-membranes engainant la luette. Adénopathie sous maxillaire. La température est à 38°3, la tension artérielle 10 1/2—7.

Il reçoit le 23 janvier 200 cc. de sérum antidiphtérique, le 24, 200 cc., le 25, 200 cc., le 26, 100 cc., le 27, 60 cc., le 28, 40 cc., soit 800 cc. au total (240.000 U. A.) associés à de l'extrait surrénal.

Le 31, la gorge est détergée, la température à 37°, mais l'asthénie persiste.

Le 8 février le malade sort, présentant un léger nasonnement.

Il rentre le 23 février présentant une paralysie du voile du palais et des troubles oculaires difficiles à préciser, le sujet ne sachant pas lire.

L'examen précise l'existence d'une paralysie des membres inférieurs : abolition des réflexes rotuliens, marche hésitante. On le met à l'extrait surrénal et à la strychnine.

Le 27, il se plaint de palpitations et on note l'existence d'une tachycardie extrasystolique avec assourdissement des bruits cardiaques. Le foie est gros et douloureux,

la température à 39°. L'alimentation est presque impossible du fait des vomissements. Il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines. On pratique quotidiennement une injection intraveineuse de 1/4 milligramme d'ouabaïne.

Le 1^{er} mars les phénomènes cardiaques s'amendent, les bruits du cœur redeviennent normaux, mais le pouls reste rapide. Les paralysies du voile du palais, des membres inférieurs persistent et la paralysie gagne les membres supérieurs.

Le 3 mars s'installent des signes de broncho-pneumonie gauche.

Le 4, le malade fait plusieurs syncopes dans la journée.

Le 6, le foie redevient gros et douloureux, de la cyanose, de la dyspnée apparaissent et le malade meurt brusquement au cours d'une syncope.

Autopsie le 8 après formolage cérébro-médullaire :

Axe cérébro-spinal d'apparence normale. Aucune lésion viscérale, pas d'hémorragies surrénales.

Microscopiquement : les prélèvements effectués au niveau du foie, des reins, des surrénales, montrent l'absence de toute lésion inflammatoire. Les capillaires viscéraux sont dilatés, remplis d'hématies.

B) Anatomie pathologique (1)

I) Cas humains

Les cas humains ont été prélevés après formolage *in situ* suivant la technique de Pierre Marie. On a étudié

(1) Tous ces examens anatomo-pathologiques ont été effectués sous la direction du P^r agrégé Lhermitte à la fondation Déjerine, avec la colla-

systématiquement toutes les régions de l'axe cérébro-médullaire et nos prélèvements ont porté particulièrement sur les segments lombaires, dorsaux, cervicaux médullaires, le bulbe en entier, la protubérance, le pédoncule, la région infundibulo-tubérienne et sous-optique, les noyaux gris centraux, le cervelet : cortex et olive, le cortex cérébral, particulièrement les circonvolutions pré et post-rolandiques et la zone préfrontale.

Ces divers segments ont été inclus à la celloïdine et colorés par les *techniques courantes* : hémateïne-éosine, Mallory-Leroux (topographie et trame vasculo-conjonctive) *techniques spéciales* : Nissl pour l'étude des corps tigroïdes et du cytoplasme, Bielschowsky (cylindre-axe et réseaux neuro-fibrillaires) Weigert-Loyez (fibres à myéline) ; *technique pour l'étude des produits de désintégration* (mucicarmin, soudan, Casamajor).

Les cœurs ont été étudiés après prélèvement :

a) Du faisceau de His suivant la technique de Renon et Géraudel,

b) parois ventriculaire et apexiel avec les techniques courantes et avec la méthode de Bielschowsky (sur bloc).

Jamais la présence de bacilles diphtériques ou d'autres germes microbiens n'a pu être décelée sur nos coupes.

boration de J. O. Trelles. Nous ne saurions trop les remercier, ainsi que leurs collaboratrices, pour l'aide infiniment précieuse qu'ils nous ont ainsi apportée dans la technique et l'interprétation de l'histologie nerveuse.

CAS GL. (OBS. I)

MOELLE CERVICALE : la trame vasculo-conjonctive est parfaitement normale ; le système des fibres est intact ; les cellules des cornes antérieures et postérieures ne montrent aucune altération : les corps tigroïdes sont nets.

MOELLE DORSALE : on ne note aucune réaction, ni méningée, ni vasculaire. Les fibres cordinales, la substance grise sont intactes. Les cellules radiculaires antérieures et postérieures sont en nombre normales ; leur coloration est nette de même que les cellules de la colonne de Clarke. Il n'existe aucune prolifération névroglique.

MOELLE LOMBAIRE : la pie-mère est normale ; on note une légère dilatation des vaisseaux spinaux antérieurs. Les racines, les faisceaux de la substance grise sont normaux ; les cellules radiculaires tant antérieures que postérieures paraissent normales en nombre et en coloration.

BULBE : la structure bulbaire apparaît normale, on ne note aucune altération ni vasculaire, ni névroglique, si ce n'est quelques ectasies vasculaires au niveau du noyau de l'hypoglosse mais absence d'hémorragies. Le réseau myélinique se montre absolument normal. Les olives sont bien conservées ; les noyaux de l'hypoglosse et dorsal du vague sont normaux.

PROTUBÉRANCE : aucune altération de la trame vasculo-conjonctive, aucune prolifération névroglique. Quelques petites distensions vasculaires sans hémorragies. Les

cellules des noyaux moteurs protubérantiels sont parfaitement intactes, ainsi que la structure des fibres. Le locus coeruleus est normal.

PÉDONCULE : aucune lésion ni méningée, ni vasculaire, cependant petites dilatations veineuses. Les fibres myéliniques et amyéliniques sont normales ; les noyaux des III^e et IV^e paires montrent une conservation et une intégrité absolue ; le locus niger est intact.

RÉGION INFUNDIBULAIRE ET SOUS-OPTIQUE : aucune modification vasculo-conjonctive, pas de gliose intraventriculaire. Il n'y a ni œdème, ni hémorragie ; les vaisseaux, sur coupe, sont bourrés de globules rouges, quelques-uns paraissent légèrement distendus ; on note un petit foyer miliaire hémorragique. Le système des fibres et la structure cytologique sont normaux.

CORTEX ET NOYAU DENTELÉ DU CERVELET : on ne remarque aucune altération de la trame vasculo-conjonctive, ni névroglie. La coloration des fibres est normale. Dans la substance blanche on note une dilatation nette des vaisseaux artériels et veineux, mais aucune réaction inflammatoire. Les cellules olivaires sont absolument intactes ; les cellules de Purkinje, les grains sont normaux.

CORTEX CÉRÉBRAL : les vaisseaux pie-mériens sont intacts ; la pie-mère ne présente aucune modification. Les fibres corticales, même tangentiellles, sont parfaitement bien colorées. Dans les couches profondes certaines cellules sont en cytolyse, leurs noyaux ont disparu, le protoplasme présente une désintégration poussiéreuse ; quelques cellules sont fenêtrées et présentent une légère prolifération microglie autour d'elles,

PNEUMOGASTRIQUE : la dissociation fine des fibres de la dixième paire tant droite que gauche dans la région juxta-cardiaque montre au milieu d'un abondant tissu conjonctif quelques fibres nerveuses rares et fines. On

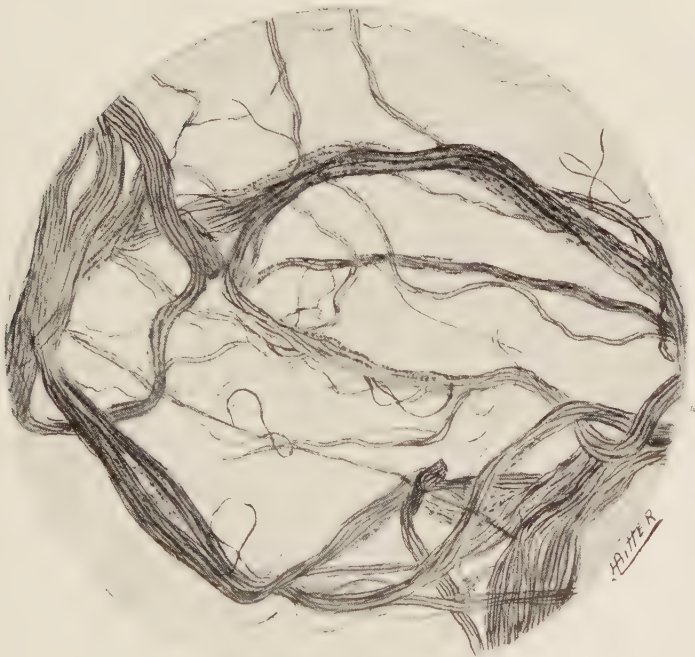


FIG. 3.

ne note aucune dégénérescence myélinique (le nerf contenant à ce niveau uniquement des fibres amyéliniques).

Les fibres imprégnées ne présentent aucun renflement moniliforme, mais de nombreuses gaines des ramifications terminales sont vides (fig. 3).

Sur coupe longitudinale, imprégnée par la méthode de Bielchowsky sur bloc, les fibres nerveuses sont groupées en faisceaux disposés dans une atmosphère adipeuse accompagnée de vaisseaux ni distendus, ni infiltrés. Les noyaux de la gaine de Schwann sont très nombreux.

CŒUR : les méthodes ordinaires montrent une dégénération segmentaire de quelques fibres avec disparition des striations, surtout transversales. Les noyaux sont nettement visibles, quelques-uns apparaissent hypertrophiés, mais non multipliés. On ne note aucune infiltration d'éosinophiles.

Les méthodes de Loyez et Bielchowsky, précisent l'absence de lésions inflammatoires ou vasculaires ; l'artère coronaire se montre normale. Les fibres musculaires ont gardé une striation parfaite. Entre ces faisceaux musculaires apparaît un faisceau de fibres nerveuses amyéliniques bien colorées : Les fibres sont onduleuses et aboutissent à un nid ganglionnaire d'apparence normale. Le faisceau de His est intact (fig. 4).

EN RÉSUMÉ : l'axe médullo-cérébral est parfaitement intact, le réseau vasculaire normal, mis à part quelques légères dilatactions, et un petit foyer miliaire hémorragique de la région infundibulo-tubérienne. Les fibres ne montrent aucune dégénérescence. Les cellules sont normales, sauf celles des couches profondes du cortex cérébral : mais la pauvreté, le petit nombre, l'absence de systématisation de ces quelques lésions rend leur constatation sans intérêt.

Dégénérescence amyélinique du pneumogastrique,

absence de lésions myocardiques tant musculaires que nerveuses.

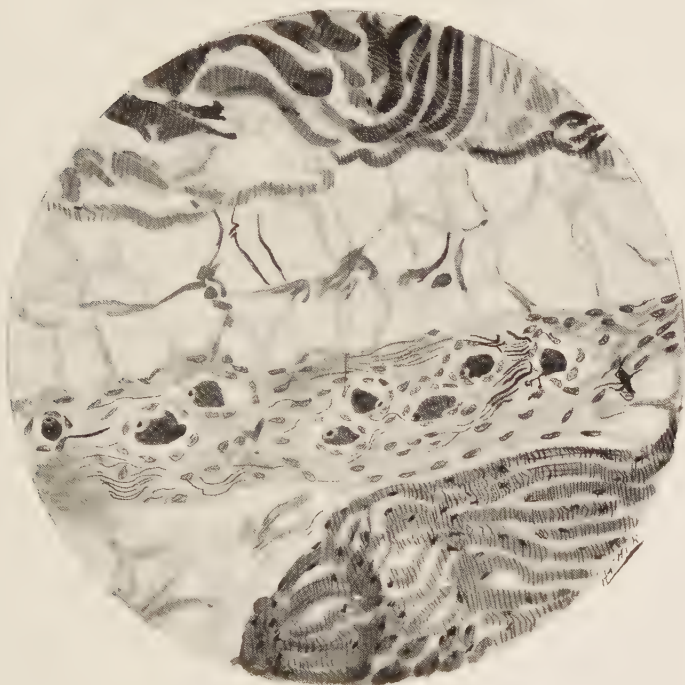


FIG. 4

CAS CAM (OBS. II)

MOELLE CERVICALE : les différentes méthodes employées montrent qu'aussi bien la texture générale que la texture cellulaire sont parfaitement normales. L'épendyme est fermé (fait banal), la pie-mère ne présente aucun épaissement et la trame vasculaire est normale,

La méthode de Weigert-Loyez montre l'intégrité de tout le système des fibres ; le Nissl montre que les cellules de la substance grise aussi bien dans les cornes antérieures que postérieures ou dans le tractus intermedio-latéralis sont très bien conservées, les corps tigroïdes intacts.

MOELLE DORSALE INFÉRIEURE : la trame vasculo-conjonctive est normale, aucune hémorragie, ni ectasies vasculaires, quelques corps amylacés. Intégrité parfaite des fibres myéliniques cordonales et de la substance grise. Les cellules sont normales de forme et de nombre, sauf une à deux cellules par coupe dans la colonne de Clarke qui sont en chromatolyse légère.

MOELLE LOMBAIRE : normale.

BULBE : les méthodes courantes ne montrent aucune altération ni épendymaire, ni vasculaire, ni névroglique. Le Loyez colore parfaitement tout le système myélinique et la structure bulbaire apparaît normale. L'étude des groupes cellulaires qui a été pratiquée attentivement ne montre aucune altération : les olives sont intactes de même que les noyaux sensitifs des cordons postérieurs. Les noyaux moteurs de l'hypoglosse, du spinal et du X sont parfaitement conservés, le noyau dorsal du X absolument normal ; les corps tigroïdes apparaissent très bien colorés.

PROTUBÉRANCE : pas d'altération de la trame vasculo-conjonctive, ni du système névroglique ; la structure des fibres de passage ou propres est normale. Quant aux cellules des noyaux moteurs protubérantiels elles sont

remarquablement intactes ; par contre dans la substance réticulée grise quelques cellules, mais rares, apparaissent en chromatolyse, d'autres sont fenêtrées. Le locus coeruleus est intact.

PÉDONCULE : pas de modifications de la trame vasculo-conjonctive, mais légère gliose intra-épendymaire ; les fibres myéliniques aussi bien qu'amyéliniques sont normales ; les noyaux des III et IV paires sont parfaitement conservés ; il en est de même du locus niger, du noyau rouge.

RÉGION INFUNDIBULO-TUBÉRIENNE ET SOUS-OPTIQUE : pas de modification vasculo-conjonctive, ni du système névroglie, sauf une légère gliose intraventriculaire. L'étude du système des fibres ne montre aucune altération et la structure cytologique des divers noyaux tubero-infundibulaires est intacte.

CORTEX ET NOYAU DENTELÉ CÉRÉBELLEUX : pas d'altération vasculo-conjonctive, ni névroglie. Intégrité des fibres à myéline dont la coloration est parfaite. La structure cytologique du cortex est normale ; les cellules olivaires apparaissent nombreuses, très grandes, sans surcharge en lipochromes, les corps tigroïdes et les prolongements sont normaux.

CORTEX CÉRÉBRAL : pas de modification des vaisseaux de la pie-mère, ni de la pie-mère elle-même ; aucune lésion des capillaires corticaux, pas de prolifération névroglie. La myélo-architectonie et la cyto-architectonie ne sont pas altérées, la structure cytologique est normale.

EN RÉSUMÉ : l'axe cérébro-médullaire est parfaitement

intact ; le réseau vasculaire tant pie-mérien qu'endonerveux est normal ; il ne présente même pas d'ectasie, pas de prolifération névroglie, aucune dégénérescence secondaire ou primitive des fibres et pas de lésions cytologiques ; les quelques lésions constatées n'ont aucune systématisation et par leur pauvreté ne semblent pas devoir être retenues.

CAS BAU (OBS. III)

MOELLE LOMBAIRE : pas d'altération de la trame vasculo-conjonctive, ni du tissu névroglie, ni des fibres à myéline, cordonales. La substance grise est parfaitement bien conservée : aussi bien les fibres que les corps cellulaires apparaissent intacts ; les corps tigroïdes sont très bien développés, aucune cellule en chromatolyse, même légère.

MOELLE DORSALE : trame vasculo-conjonctive et névroglie normales. Pas d'hémorragies ni lésions vasculaires, pas de prolifération névroglie. Aucune altération des fibres des faisceaux de la substance blanche, ni de la substance grise. Les cellules des cornes antérieures et postérieures sont normales, en nombre et en structure ; pas de chromolyse. Celles de la colonne de Clarke et du tractus *intermedio lateralis* sont intactes.

MOELLE CERVICALE : absolument normale. Pas de cellules en chromatolyse.

BULBE : pas de réaction vasculo-conjonctive, ni névroglie ; épendyme et plexus choroïdes normaux. L'architecture myélinique est absolument normale : les

cellules des noyaux des nerfs bulbaires (ceux du X ont été particulièrement étudiés) et de la substance réticulée grise sont normales. Par contre l'olive bulbaire présente quelques lésions légères, mais indiscutables : quelques cellules en chromolyse avec gonflement du protoplasma et abrasion légère des prolongements ; ces lésions ne s'accompagnent d'aucune réaction névroglique.

PROTUBÉRANCE : pas de lésion des trames vasculo-conjonctive et névroglique. Structure myélinique et cytologique normales : les noyaux des nerfs craniens, notamment trijumeau, VI, VII, VIII, sont parfaitement conservés ainsi que les cellules de la substance réticulée grise et des noyaux propres de la protubérance.

PÉDONCULE : pas d'altération de la trame vasculo-conjonctive, sauf quelques ectasies et dilatations vasculaires dans la calotte, mais sans suffusion sanguine. Pas de réaction névroglique ; la structure myélinique est normale. Le locus niger, le noyau rouge, sont normaux ; les noyaux du III aussi bien dans la partie ventro-médiane (noyau principal) à grosses cellules que le noyau dorsal à petites cellules sont intacts.

TUBER ET RÉGION SOUS-OPTIQUE : se présentent absolument normaux aussi bien au point de vue vasculaire (pas d'ectasies) que névroglique, myélo-architectonique que cyto-architectonique.

CERVELET : pas de lésion de la trame vasculo-conjonctive, pas d'altération névroglique. Les structures cytologique et myélinique du cortex sont normales. Mais on note de légères altérations du noyau olivaire (com-

parables à celles de l'olive bulbaire) ; quelques cellules en chromatolyse avec gonflement protoplasmique, prolongement peu visibles ; d'autres présentent des altérations plus poussées ne laissant reconnaître que les ombres cellulaires. Ici encore notons l'absence de réaction névroglique.

CORTEX CÉRÉBRAL : pas de lésion pie-mérienne : réseau vasculaire normal, pas d'infiltration cellulaire, ni de lésion de nature inflammatoire. Le réseau vasculaire cortical est dilaté, et il en résulte des ectasies surtout veineuses.

Dépôts de produits de désintégration dans les parois capillaires, mais absence de réaction inflammatoire. Myélo-architectonie et cyto-architectonie normales ; d'une façon générale la structure cellulaire n'est pas altérée, mais signalons la présence de quelques cellules en chromatolyse. Pas de réaction névroglique.

CŒUR : pas de lésion vasculaire, ni musculaire, striation parfaitement conservée. Le faisceau de His ainsi que les fibres nerveuses amyéliniques sont intacts ; les coupes imprégnées à l'argent montrent la richesse des fibres nerveuses et des cellules ganglionnaires de la cloison auriculo-ventriculaire qui sont remarquablement conservées.

EN RÉSUMÉ : pas de lésion de nature inflammatoire ; aucune réaction périvasculaire. La trame vasculo-conjonctive est normale, mais dilatations vasculaires et ectasies veineuses dans la calotte pédonculaire et dans le cortex. Aucune hémorragie. Pas de lésion des fibres, ni des cellules nerveuses, sauf au niveau des olives cé-

rébelleuses et bulbaires, où elles sont nettes et dans le cortex cérébral où elles sont très légères et qui nous semblent être des lésions agoniques. Pas de lésion du myocarde, ni des fibres amyéliniques intracardiaques, ni du faisceau de His.

2) Cobayes

TECHNIQUE D'EXAMEN : les cobayes ont été soit sacrifiés, soit autopsiés dans les deux heures après leur mort et leur système nerveux fixé immédiatement dans le formol à 10 %.

On a prélevé les nerfs sciatiques, et les muscles gastro-cnémiens correspondants, le cœur, la moelle et l'encéphale.

Muscles et cœur ont été inclus à la paraffine, chaque pièce en 2 blocs différents, l'un pour les techniques courantes, l'autre pour imprégnation argentique par la méthode de Bielschowsky.

Les nerfs ont été imprégnés par la même méthode et étudiés sur coupes et par dissociation, cette dernière, présentant l'avantage d'offrir les fibres dans leur longueur et lorsqu'elle est bien réussie, est supérieure à toute autre méthode.

Moelle et encéphale inclus à la celloïdine et étudiés par les techniques courantes et spéciales (Nissl, Bielschowsky).

Nous rapportons ci-dessous six examens pratiqués sur des animaux arrivés à des stades variables de paralysie.

I. — COBAYE 51-52-36 : sacrifié 10 jours après inoculation, avant tout phénomène clinique.

L'examen minutieux et systématique des prélèvements tant musculaire que nerveux périphériques ou centraux n'a révélé aucune lésion, aucune altération si minime soit-elle. Nous n'y insisterons donc pas.

II. — COBAYE 59-60-36 : sacrifié le 17^e jour, avant apparition clinique de la paralysie.

MUSCLE, GASTRO-CNÉMIEN, DROIT ET GAUCHE : aucune altération des fibres musculaires elles-mêmes, de la trame vasculo-conjonctive ; le système nerveux intramusculaire est parfaitement normal. La coupe qui intéresse une région riche en terminaisons nerveuses montre des aspects de plaque motrice tout à fait normale (fig. 5).

NERFS : a) dissocié : les fibres nerveuses ne montrent aucune altération ;

b) Coupe longitudinale : on n'observe aucune altération, mis à part quelques renflements irréguliers des cylindres axes du sciatique droit. Pas de réaction des cellules de la gaine de Schwann.

CŒUR : pas d'altération du myocarde. Les coupes n'intéressent pas le plexus nerveux.

MOELLE, CERVEAU, BULBE : absence de réaction vasculaire ou méningée, aucune hémorragie ; aucune réaction névroglique, les cellules radiculaires sont intactes, sauf quelques rares cellules dont les corps tigroïdes ne sont pas nets.

EN RÉSUMÉ : pas de lésions nettes ; les renflements notés sur les cylindres axes du sciatique droit sont peut-être le début de la dégénérescence,

III. — COBAYE 35-36-29 : sacrifié 15 jours après l'inoculation, ne présentant cliniquement qu'une légère parésie de la patte postérieure inoculée.

MUSCLE GASTRO-CNÉMIEN DROIT : aucune altération des

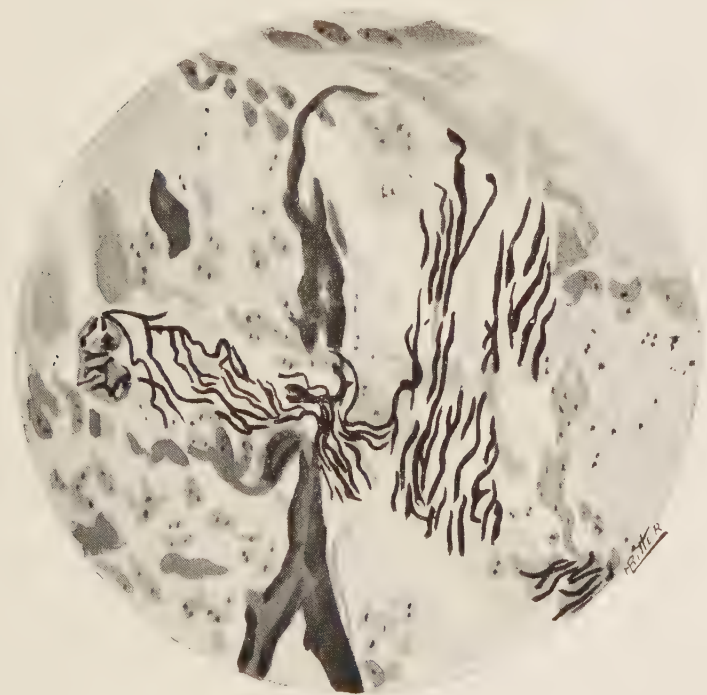


FIG. 3

fibres musculaires ; légère prolifération nucléaire à la périphérie. La trame vasculo-conjonctive est normale.

SCIATIQUE DROIT : examiné par la méthode de Bielchowsky sur coupe ou dissociation, on note l'existence

au milieu de nombreuses fibres saines de quelques fibres dégénérées ne comprenant pas de cylindre-axes ; la gaine de myéline est granuleuse.

MUSCLE GASTRO CNÉMIEN GAUCHE ET NERF SCIATIQUE GAUCHE : absolument normaux.

MOELLE, BULBE, ENCÉPHALE : l'examen le plus minutieux aux diverses méthodes ne décèle aucune lésion.

EN RÉSUMÉ : dégénérescence segmentaire nette du sciatique droit avec légère modification musculaire. Intégrité de l'axe cérébro-spinal.

IV. — COBAYE 65-66-36 : sacrifié le 24^e jour présentant une paralysie du train postérieur en voie d'extension.

MUSCLES GASTRO-CNÉMIENS DROIT ET GAUCHE (pattes postérieures) : peu de lésion dans l'ensemble : atrophie de certaines fibres musculaires avec légère prolifération nucléaire. Pas de fibres nerveuses visibles.

MUSCLES DES PATTES ANTÉRIEURES : absolument normaux.

NERFS SCIATIQUES POSTÉRIEURS : en coupe et par dissociation on note des lésions manifestes plus accusées sur le nerf droit : les fibres nerveuses sont dégénérées en assez grand nombre, les cylindre-axes ont disparu ; quelques-unes apparaissent granuleuses. Certaines gaines de myéline contiennent des blocs granuleux (fig. 6).

NERFS PATTES ANTÉRIEURES : absolument intacts.

MOELLE DORSO-LOMBAIRE : la trame vasculaire et conjonctive est normale ; il n'y a pas de prolifération névroglique. Les fibres sont intactes ainsi que les cellules nerveuses, sauf une ou deux qui apparaissent au Nissl un

peu gonflées, aux contours arrondis, aux corps tigrôïdes flous.

MOELLE DORSALE SUPÉRIEURE ET CERVICALE, BULBE, PRO-TUBÉRANCE ET CERVEAU : parfaitement intacts,

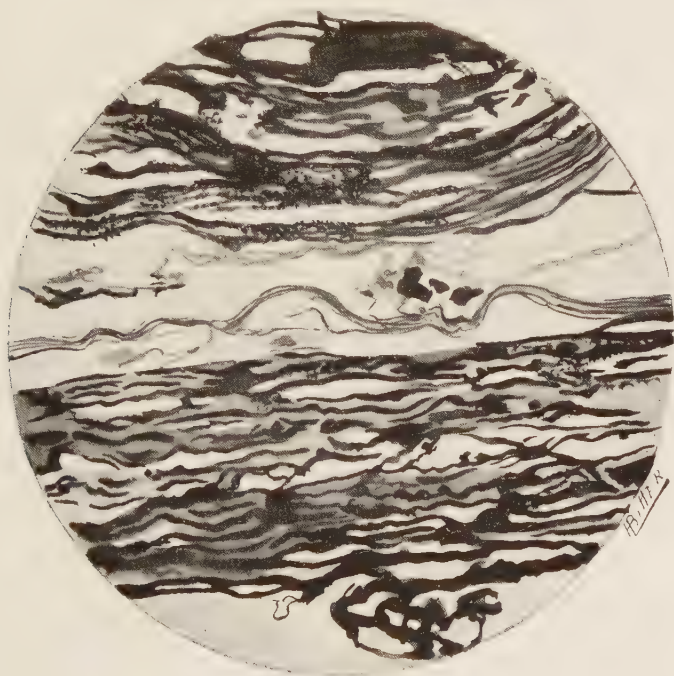


FIG. 6

EN RÉSUMÉ : lésions nettes des sciatiques postérieurs prédominant sur la patte injectée avec lésions musculaires légères. Intégrité de l'axe cérébro-spinal, mis à part quelques très légères altérations de certaines cellules radiculaires de la moelle dorso-lombaire,

V. — COBAYE 5-6-20 : mort au 26^e jour de paralysie généralisée ; prélèvements effectués deux heures après.

MUSCLES : absence de lésion tant au niveau des pattes antérieures que postérieures.

NERFS POSTÉRIEURS : lésions importantes et nettes. Presque tous les cylindre-axes sont détruits : les gaines apparaissent vides, sans prolifération décelable des cellules de la gaine de Schwann. Les cylindre-axes restant sont très fins et morcelés : on note des renflements fusiformes, des tronçonnages ; certains sont réduits en blocs granuleux, très irréguliers. Leurs gaines sont remplies d'une poussière noire, débris de segments cylindraxiles, ou apparaissent complètement noires, remplies par l'hypertrophie irrégulière du cylindre-axe.

NERFS ANTÉRIEURS : apparaissent presque intacts, mis à part quelques légers renflements cylindraxiles.

MOELLE : les divers segments médullaires examinés ne montrent aucune altération de la trame vasculo-conjonctive, aucune prolifération névroglie. Les fibres sont intactes ; les cellules motrices sont normales, les corps chromatiques sauf un ou deux parfaitement bien définis.

BULBE, CERVEAU : absolument normaux.

CŒUR : les fibres musculaires sont parfaitement colorées, la striation est conservée, les vaisseaux sont intacts ; il n'existe pas de prolifération nucléaire. On trouve en plein muscle ventriculaire gauche, un filament nerveux dont les fibres sont fines, très bien imprégnées par la méthode de Bielchowsky.

EN RÉSUMÉ : lésions importantes des nerfs des pattes

postérieures, lésions légères des nerfs des pattes antérieures ; intégrité musculaire complète. Pas de lésion du myocarde, ni des plexus nerveux intracardiaques.

VI. — COBAYE 39-40-36 : Décédé de paralysie généralisée avec troubles cardio-respiratoires au 31^e jour.

MUSCLES GASTRO-CNÉMIENS : les prélèvements musculaires des pattes tant postérieures qu'antérieures montrent la perte de la striation musculaire et une prolifération nucléaire nette. Les coupes n'intéressent aucune fibre nerveuse.

NERFS SCIATIQUES POSTÉRIEURS : les cylindre-axes se montrent tronçonnés, irréguliers, quelques-uns mal imprégnés par l'argent. Les gaines sont vides ou bourrées de corps granuleux. On note une nette prolifération des cellules de la gaine de Schwann.

NERFS DES PATTES ANTÉRIEURES : lésions moins nettes ; de nombreuses fibres paraissent intactes ; quelques-unes sont irrégulières, des gaines sont vides.

MOELLE : les divers segments médullaires prélevés ne décèlent aucune altération des trames conjonctivo-vasculaires ou névrogliales. Il n'y a aucune ectasie vasculaire. Dans l'ensemble les cellules motrices sont bien conservées, cependant certaines dans le segment dorsal inférieur sont pâles, sans noyau bien colorables, avec des corps tigroïdes flous. Le nombre des cellules est normal ; les fibres ne présentent aucune dégénérescence.

BULBE, PROTUBÉRANCE, CERVELET, ENCÉPHALE : parfaitement normaux.

CŒUR : aucune lésion de la fibre musculaire, dont la

striation apparaît nettement. Les coupes n'intéressent pas les zones nerveuses.

EN RÉSUMÉ : grosses lésions des nerfs périphériques et muscles surtout du train postérieur, le premier atteint. Intégrité de l'axe cérébro-spinal, sauf au niveau de certaines cellules radiculaires de la moelle dorso-lombaire.

*
* *

Dans tous nos examens anatomo-pathologiques portant sur trois cas humains et de nombreux cas expérimentaux, nous n'avons donc jamais constaté de *lésions centrales*, par les techniques les plus diverses et les plus modernes, mis à part les quelques petites altérations dues au processus agonique ou manifestement secondaires et que nous avons loyalement signalées.

Par contre il existe des *lésions dégénératives manifestes des nerfs périphériques et des muscles correspondants* : Dreyer signalait l'apparition de la dégénérescence nerveuse dès le 6^e jour ; nous-mêmes n'avons pu la déceler qu'à partir du 15^e jour après l'inoculation (un cobaye sacrifié le 10^e ne présentait encore aucune altération). Les lésions musculaires sont nettement postérieures ; Trambusti a décelé dans 8 cas sur 12 des lésions de la plaque motrice intra-musculaire.

L'examen cardiaque nous a montré dans deux cas humains et dans nos cas expérimentaux l'intégrité de la fibre musculaire et du système nerveux intra-cardiaque ; dans un cas où nous avons pu disséquer la terminaison du pneumogastrique, ce nerf montrait des

altérations nettes. Nous ne tirons encore aucune conclusion relative au syndrome cardio-respiratoire de la diphtérie; une importante expérimentation en cours nous permettra d'apporter prochainement des résultats plus complets et espérons-le plus décisifs.

Si nous nous bornons donc à l'étude du système nerveux central et périphérique, notre conclusion s'impose : *l'origine périphérique* des lésions observées semble peu discutable.

Physio-pathologie et pathogénie des paralysies diphtériques

Des études expérimentales et anatomo-pathologiques auxquelles nous nous sommes livré, découle la pathogénie des accidents paralytiques diphtériques.

La toxine, insistons à nouveau sur ce point, est seule en cause ; sécrétée en plus ou moins grande abondance par les bacilles elle est pour une partie absorbée par les filets nerveux qu'elle baigne, pour l'autre partie elle gagne la circulation générale.

L'absorption nerveuse se fait-elle par les filets nerveux eux-mêmes ou par le système lymphatique dont Orr et Rows ont montré l'existence le long des nerfs ? Il est difficile de conclure, mais certaines particularités cliniques sur lesquelles nous reviendrons plaident plutôt en faveur de la première hypothèse.

La toxine circulante sera à son tour absorbée par les filets nerveux avides de toxine diphtérique, c'est-à-dire en général par les nerfs à chronaxie moyenne (Bourguignon).

On conçoit ainsi aisément la raison d'apparition le

plus souvent au point d'inoculation de la première manifestation paralytique.

Comment expliquer le temps écoulé entre l'infection et les manifestations cliniques, argument invoqué en faveur de l'origine centrale des accidents par nombre d'auteurs? il est aussi loisible de l'invoquer en faveur de l'origine périphérique : il faut en effet que l'altération atteigne un certain nombre de fibres nerveuses ou un certain degré de dégénérescence avant de se manifester cliniquement.

Les réactions du liquide céphalo-rachidien? Leur rareté même plaide contre l'origine centrale; elle s'explique au contraire facilement par l'atteinte du funicule et la légère irritation méningée qu'elle détermine dans les paralysies à tendance extensive.

L'ordre d'apparition des paralysies? nous avons vu l'explication de l'atteinte première; quant à la succession à peu près constante et si curieuse de la staphyloplégie, de la paralysie oculaire, de l'atteinte des membres inférieurs puis des membres supérieurs, impossible à expliquer par la théorie de l'origine centrale, elle se comprend facilement si l'on admet qu'il existe une susceptibilité propre de certains nerfs, de certaines fibres nerveuses même, à l'égard de telle ou telle toxine tenant probablement à une constitution d'ordre physico-chimique que la mesure de la chronaxie extériorise partiellement, mais que nos méthodes histo-chimiques sont encore incapables de déceler.

C'est cette manière de voir qui permet le mieux de comprendre les localisations électives des paralysies

toxiques, sur certains filets nerveux des membres inférieurs pour l'alcool, des membres supérieurs pour le plomb, du voile et du muscle ciliaire pour la diphtérie, des nerfs craniens pour le botulisme, etc...

Cette théorie de l'origine périphérique des paralysies diphtériques par voie nerveuse à la fois directe et indirecte explique d'autre part *l'inefficacité de la sérothérapie curative*, une portion de la toxine étant déjà fixée sur le tissu nerveux, alors que l'antitoxine dans la circulation ne peut atteindre que la portion de toxine circulante.

Si les germes diphtériques en cause ont un pouvoir toxigène faible, les injections sériques pratiquées même un peu tardivement neutraliseront la toxine au fur et à mesure de sa production et la quantité infime absorbée localement sera insuffisante à donner des manifestations paralytiques ou tout se bornera à une staphyloplégie légère; dans les cas opposés, une partie importante étant déjà fixée localement, les manifestations paralytiques apparaîtront malgré cette sérothérapie intensive.

Traitement des paralysies diphthériques (1)

Depuis de nombreuses années on a essayé de lutter contre l'apparition de ces paralysies ; la découverte de la sérothérapie spécifique permit de concevoir la disparition de cette complication, fait qui fut rapidement controuvé. On assista en effet à une recrudescence des accidents paralytiques post-diphthériques, si bien que Monti, Lublinski et d'autres attribuaient à l'injection sérique la pathogénie de ces complications. Il n'en était rien, comme le précisèrent rapidement nombre d'auteurs : la pratique systématique de la sérothérapie permettait en effet de sauver des malades atteints de diphthérie sévère et permettait ainsi aux paralysies de s'extérioriser, alors que précédemment les sujets mouraient rapidement d'accidents toxiques ou mécaniques avant le moment d'apparition de celles-là.

Le rôle préventif du sérum fut ainsi rapidement admis et la statistique ancienne de Petit (1897) rapportée par Zoeller est à ce sujet fort explicite :

(1) Nous éliminons évidemment de notre étude les paralysies sérothérapiques, accidents rares de la sérothérapie diphthérique, ainsi que des autres thérapeutiques sériques.

Traitement au 2^e jour de la maladie : 6,25 % de paralysies ; 3^e jour, 19 % ; 4^e jour, 24,7 % ; 5^e jour, 38,7 %.

De même la statistique de J. D. Rolleston (1913) :

traitement au 1^{er} jour de la maladie : 3,6 % de paralysies ; 2^e jour, 14,09 ; 3^e jour, 21,4 ; 4^e jour, 26,9 ; 5^e jour, 26,3 ; 6^e jour, 27,1.

On conçoit donc la nécessité d'un traitement précoce et intensif ; ces faits ont été contrôlés expérimentalement par nous-même sur l'animal, comme nous le détaillerons plus loin.

Présenté par Roux, comme sérum préventif, cette nouvelle thérapeutique ne fut donc pas appliquée immédiatement à la cure des paralysies, mais peu à peu des observations d'abord isolées (1898), puis plus nombreuses semblèrent donner au sérum un rôle curatif.

C'est à Comby que l'on doit surtout, dans des publications successives échelonnées depuis 1901, d'avoir tenté d'établir l'influence heureuse de cette sérothérapie. La thèse de Mourniac fut une des premières à montrer les bienfaits de cette méthode ; successivement Chambon, Ferré, Haushalter, Barbier, Pillon, Mongour, Sicard et Barbé apportèrent des observations concluantes. Cependant déjà certains auteurs signalent des paralysies évoluant malgré une sérothérapie intensive et s'appuyant sur les expériences déjà lointaines de Roux et Borrel (1898) nient la possibilité d'immunité du système nerveux ; mais Guillain, Guy Laroche et Grigaut ayant montré la possibilité *in vitro* de la dissociation du complexe cerveau-toxine en présence d'un excès d'antitoxine, les partisans de la sérothérapie cu-

relative reprennent l'avantage et l'on tente le traitement par toutes les voies possibles : sous-cutanée, intra-musculaire (Weil-Hallé), intra-veineuse (Mouriquand), intrarachidienne (F. Ramond, Benhamou), digestive enfin. Marfan, Comby, Monier-Vinard, Méry, Netter, Lereboullet (Thèse de Bagot) entre autres se font les défenseurs d'une sérothérapie prolongée et forte ; cependant dans nombre de cas le sérum restait sans action et l'on en vint à contester son efficacité ; l'observation rapportée par Haguenau en est un exemple typique (1). Netter revenait sur son opinion première, Jules Renault et P. P. Lévy s'orientaient vers une thérapeutique nouvelle, Kleinschmidt, Wadsworth et Vories, Vernuti à l'étranger, Chauffard, Lesné, Grenet, Bordier, Giraud récemment en France niaient toute efficacité à la sérothérapie curative.

Le pronostic très variable et impossible à établir nettement des paralysies diphtériques, explique aisément les opinions si contradictoires d'auteurs d'égale bonne foi. Aussi nous a-t-il paru intéressant de nous adresser à l'expérimentation pour tenter d'éclairer ces divergences et ces incertitudes.

(1) Malgré une sérothérapie prolongée pendant onze jours et à la dose totale de 900 cc. une paralysie diphtérique primitivement localisée au voile du palais se généralise aux membres inférieurs, puis aux muscles du tronc et aux membres supérieurs (*Bull. et mém. Soc. Méd. hôp. Paris*, 1921, XIV, p. 996).

**A. — Etude expérimentale de la sérothérapie
des paralysies diphtériques**

Nos expériences ont porté sur des centaines de cobayes et ont été répétées à plusieurs reprises ; la technique est constante :

Les cobayes d'un poids d'environ 250 à 300 grammes reçoivent une quantité fixe de toxine atténuée par le formol dans la patte postérieure droite (dose suffisante pour déterminer la paralysie chez tous les animaux, mais n'entraînant la mort que chez certains), puis à des intervalles variables du sérum antidiphtérique, l'injection de celui-ci étant parfois répétée les jours suivants.

On peut ainsi aisément étudier :

l'importance du temps écoulé entre l'inoculation et la mise en œuvre de la sérothérapie, notion si incertaine en clinique.

l'importance des doses de sérum.

On trouvera dans le tableau ci-après le procès-verbal résumé d'une de nos nombreuses expériences :

Nombre d'ani- maux	Moment de l'inter- vention	Doses sériques en unités	Etat ultérieur des animaux	Pourcentage des paralysies
20		0	Paralysies avec 12 morts	100 % dont 60 % de mortalité
4	Vaccinés par l'anatoxine antérieurement	0	Santé parfaite	0 %
6	3 heures avant	10	Santé parfaite	0 %
6	Simultanément	{ 1 10	Santé parfaite	0 %
6	3 heures après	{ 1 10	Santé parfaite	0 %
9	6 heures après	1 {	2 restent indemnes 1 présente 1 para- lysie localisée	11 %
		10 {	les 6 restent indemnes	
		100 {		
	10 heures après	{ 10 100 1000	Santé parfaite	0 %
			Paralysies localisées	
12	13 heures après	{ 10 100 100 par jour durant 7 jours 1000	Santé parfaite	25 %
			les 3 sont paralysés	
			2 sur 3 sont paral.	
12	23 heures après	{ 10 100 100 par jour durant 7 jours 1000	2 sur 3 sont paral.	83 %
			les 3 sont paralysés	
9	36 heures après	{ 100 100 par jour durant 7 jours 1000	les 3 sont paralysés les 3 sont paraly- sés, l'un meurt	100% avec 11.1 % de mortalité
			les trois sont paral.	
			les 3 sont paraly- sés, 2 meurent	
9	48 heures après	{ 100 100 par jour durant 7 jours 1000	les 3 sont paralysés et meurent	100% avec 77.7 % de mortalité
			les 3 sont paraly- sés, 2 meurent	

*
* *

Si nous résumons ces résultats nous constatons que :
— TOUS LES COBAYES TÉMOINS ont fait de la paralysie : les uns sont morts de paralysies généralisées, les autres ne firent qu'une paralysie localisée et guérissent.

— AUCUN DES COBAYES VACCINÉS par l'anatoxine, aucun des cobayes dont l'injection sérique précède ou accompagne l'inoculation ne fit de paralysie.

— ENTRE LA PREMIÈRE ET LA DIXIÈME HEURE, le traitement préserve les animaux de toute paralysie, sauf quelques rares cobayes n'ayant reçu que *une* unité antitoxique alors que *dix* suffisent à préserver les autres.

— A PARTIR DE LA DIXIÈME HEURE la sérothérapie quelque importante ou répétée qu'elle soit n'empêche pas l'apparition ultérieure de paralysies :

13 heures après, 25 % de paralysies.

23 » 33 % »

36 » 100 % »

Fait à noter, d'ailleurs aisé à prévoir, ce sont les cobayes qui ont reçu les minimales doses d'antitoxine qui sont les premiers frappés :

13 heures après, les cobayes traités par 10 unités font tous de la paralysie localisée, alors que 100 unités ou plus préservent tous les autres.

Il n'y a d'ailleurs aucun rapport entre la gravité des paralysies et la dose thérapeutique utilisée ; ce qui importe c'est la précocité de l'intervention : passée la dixième heure des quantités énormes d'antitoxine, ré-

pétées plusieurs jours de suite ou injectées en une seule fois (800 à 1000 U. A.) n'empêchent en rien les paralysies d'apparaître, de rester localisées ou de progresser.

L'action préventive du sérum est donc nettement établie, mais elle est limitée dans le temps : aussi conçoit-on aisément qu'en clinique humaine le pourcentage des paralysies légères et transitoires soit relativement élevé, les malades étant, sauf cas inespérés, toujours vus et traités quelques heures ou quelques jours après le début réel de l'affection.

Dans une deuxième série d'expériences nous avons étudié *l'action curative* du sérum. Un lot de cobayes est inoculé dans les mêmes conditions que précédemment ; au moment de l'apparition des paralysies, ils reçoivent les uns une dose unique et forte d'antitoxine (1000 U. A.), les autres des doses répétées durant 10 jours (100 U. A.) ; certains d'entre eux ne reçoivent aucune injection sérique et servent ainsi de témoins.

Le traitement sérique n'a modifié en rien l'évolution de ces paralysies qui s'est faite d'une manière analogue à celle des animaux témoins. Ce résultat était aisé à prévoir puisque dans nos expériences précédentes et antérieures nous avons assisté à l'apparition et à l'évolution variable de paralysies chez des animaux ayant reçu au delà de la 36^e heure et à doses répétées des quantités considérables d'antitoxine, paralysies apparues malgré l'existence à ce moment dans leur sérum sanguin de quantité notable d'antitoxine (plus de 1/10 d'U. A.). Ces faits ont été également constatés par Römer et Vierek. La contre-épreuve, en sorte, a été fournie par

Kleinschmidt qui chez trois sujets atteints de paralysies diphtériques, constata une réaction de Schick positive ; ces trois sujets guérirent sans sérum et leur intradermo-réaction resta positive.

Devant l'insuccès de la sérothérapie par les voies ordinaires, certains auteurs se sont adressés à l'injection intra-rachidienne de sérum après ponction lombaire ; F. Ramond et de la Grandière en ont rapporté durant la dernière guerre la première observation.

Mais cette thérapeutique se heurte dès l'abord à une sérieuse objection, dont nous avons déjà parlé : l'antitoxine introduite par voie intra-rachidienne passe-t-elle dans la grande circulation et atteint-elle le système nerveux ?

Cliniquement Röhmeld dans un cas, Guillain et Laroche dans un cas, de Lavergne et Zoeller dans onze cas n'ont jamais décelé aucune trace ni de toxine, ni d'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien, même chez les sujets traités par sérothérapie intensive, ce qui se conçoit aisément si l'on admet l'existence de la « frontière méningée ».

Des expériences récentes sont venues infirmer en partie cette théorie :

Si Behring, Debré et Lemaire notamment avaient montré il y a nombre d'années que le L. C. R. d'animaux immunisés activement ou passivement pouvait contenir de l'antitoxine, récemment Mutermilch et Salamon dans une série d'expériences concluaient à la négative.

G. Ramon et P. Descombey ont montré que le liquide

céphalo-rachidien de chevaux immunisés contenait approximativement $1/100$ de la quantité d'antitoxine que recèle leur sérum sanguin, celui du chien $1/500$, celui du lapin $1/10.000$. De même l'injection intraveineuse d'antigène, de toxine, passe en partie dans le liquide céphalo-rachidien et la proportion est sensiblement équivalente à celle de l'antitoxine.

Inversement, après injection intrarachidienne, la toxine ou l'antitoxine se retrouve dans la circulation générale, le coefficient de passage restant le même.

Expérimentalement Friedemann et Elkeles ont montré que la barrière vasculo-méningée était rendue perméable à l'antitoxine, après inoculation intracérébrale ou suboccipitale de toxine et ceci d'ailleurs dans de très faibles proportions : $1/10$ à $1/100$ d'unité antitoxique dans le liquide céphalo-rachidien pour 1000 unités injectées par voie intraveineuse (cette modalité d'infection diphtérique n'est d'ailleurs jamais rencontrée en clinique).

Plaout, Speranski admettaient que l'irritation engendrée par la ponction lombaire et l'injection de liquide quelconque ou réinjection de L. C. R. rendaient la barrière méningée perméable. Ces faits n'ont pu être vérifiés ni par Friedemann et Elkeles ni par G. Ramon, Descombey et Bilal pour qui la barrière vasculo-méningée serait rendue plus aisément franchissable par suite de la réaction méningée que provoque l'injection d'antigène dans la cavité rachidienne.

En pratique donc, le L. C. R. ne contient ni toxine, ni antitoxine, ce qui même, en admettant l'origine cérébrale des paralysies diphtériques, ôte toute importance à cette voie thérapeutique.

B. — Essais thérapeutiques des paralysies diphtériques.

On a tenté de nombreux essais thérapeutiques pour permettre à l'antitoxine circulant par voie sanguine d'atteindre la toxine fixée sur le tissu nerveux.

I) J. Renault, P. P. Lévy et Plichet, se sont adressés au mélange *toxo-antitoxine hyperneutralisée* ; Corby dans sa thèse rapporte des observations en apparence concluantes, mais ici encore manque un critère pronostic.

Nous avons étudié l'action de ce mélange sur des cobayes préalablement intoxiqués par notre procédé. Les résultats se sont montrés peu satisfaisants : la prévention des paralysies, l'évolution de celles-ci est identique en tous points à l'injection d'antitoxine isolée. Lorsque, expérimentalement, la paralysie des cobayes doit se terminer par la mort, les mélanges toxine-antitoxine ou antitoxine-anatoxine n'ont aucune influence. Dans les cas de paralysie expérimentale qui guérissent naturellement, il est bien difficile d'affirmer un effet favorable de ces mélanges.

II) L'*anatoxine* a été préconisée dans le traitement des paralysies par Marino et Maccio (1928), Cusatelli, Sormani avec des résultats heureux, au dire des auteurs.

Expérimentalement, là encore, il n'en a rien été.

III) On connaît la méthode préconisée dans le traitement du tétanos de l'*anesthésie chloroformée* combinée à l'injection sérique soit intraveineuse (Lehman), soit rachidienne (Dufour) que les recherches expérimentales

de Le Clerc semblent asseoir sur une base physico-chimique.

Malgré notre incrédulité, étant donnée l'origine périphérique et non centrale que nous attribuons à la polynévrite diphthérique, nous avons tenté l'application de cette thérapeutique aux paralysies diphthériques, dans un but préventif ou thérapeutique.

Les cobayes recevaient l'injection de toxine atténuée par voie intra-musculaire quelques heures avant de subir l'anesthésie au chloroforme, ce qui permettait à la toxine de gagner la grande circulation ou le système nerveux.

Sous anesthésie, nous leur injections des doses variables de sérum antidiphthérique, quelques-unes répétées les jours suivants. L'évolution des animaux n'a pas été modifié.

Expérience du 25 janvier, 26 h. après l'injection de toxine :

3 cobayes reçoivent 100 U. A., deux meurent un mois après de paralysies généralisées, un fait une paralysie locale et guérit ;

3 cobayes reçoivent 100 U. A., sous anesthésie : 2 morts, une guérison.

3 cobayes reçoivent 1000 U. A., sous anesthésie : 2 morts, une guérison.

3 cobayes reçoivent 1000 U. A., sous anesthésie : 3 morts.

2 cobayes sont simplement chloroformés : deux morts.

3 cobayes témoins ne reçoivent que la toxine : deux morts, une guérison.

IV) Nous nous sommes également adressé aux injec-

tions d'*urotropine* ou de *salicylate de soude* préconisées dans d'autres infections neurotropes.

Des cobayes préparés comme à l'ordinaire reçoivent à intervalle variable, soit du sérum suivi quelques minutes après d'une injection de 0.10 de salicylate de soude ou 0,20 d'urotropine soit du sérum additionné 24 heures auparavant des mêmes quantités de salicylate.

Les résultats furent décevants et l'évolution des paralysies nullement modifiée.

V) D'autres essais ont porté sur :

la *thyroxine* (Friedemann) associée ou non au sérum,

le *Dmelcos* (émulsion stabilisée de bacilles de Ducrey) associé ou non au sérum,

le *tétrophan* (Stark, Friedemann) dérivé synthétique de l'acide naphtacridine-carbonique : médicaments préconisés par divers auteurs, mais sans aucun résultat.

VI) Reprenant alors l'idée première de trouver à l'antitoxine un véhicule dont la substance nerveuse pourrait être avide, nous nous sommes tourné vers les colorants et notamment le *bleu de méthylène* dont on connaît l'affinité pour les ramifications nerveuses.

Le 16 juin on injecte 1/3 cc. d'une toxine diphtérique insuffisamment atténuée par le formol à un lot de cobayes.

Les jours suivants ces animaux reçoivent soit du sérum antidiphtérique à 800 U. A. par cc. soit du sérum antidiphtérique mis 24 h. en contact avec une solution de bleu de méthylène à 5 % (dans la proportion de 9 parties de sérum pour 1 partie de la solution de bleu).

Voici le *procès-verbal de l'expérience* :

Le 18 juin, 3 cobayes reçoivent :

soit 400 U. A. ($1/2$ cc. sérum) : les 3 font des paralysies mais guérissent le 6 août ;

soit 400 U. A. additionnés de 1 cc. sol. bleu : les 3 seront paralysés, un meurt, deux guérissent ;

ou 240 U. A. (3 cc. sérum au $1/10$) additionnés de 1 cc. sol. bleu : les 3 cobayes font de la paralysie, deux meurent, un guérit le 6 août.

Le 20 juin, 3 cobayes reçoivent :

soit 400 U. A. ; les 3 font de la paralysie et meurent ;

soit 400 U. A. additionnés de bleu : les 3 font de la paralysie, deux meurent ;

ou 240 U. A. additionnés de bleu ; les 3 font de la paralysie et meurent.

Le 21 juin, 3 cobayes reçoivent

soit 400 U. A. : les 3 font de la paralysie et deux meurent ;

soit 400 U. A. additionnés de bleu : les 3 font de la paralysie, deux meurent ;

ou 240 U. A. additionnés de bleu : les 3 font de la paralysie et meurent.

Sur les six cobayes témoins n'ayant subi aucune tentative thérapeutique, tous font de la paralysie dont quatre meurent.

VII) L'adjonction à l'antitoxine d'un *anesthésique local*, tel que la stovaïne est restée également vaine.

Des lots de 3 cobayes préparés comme précédemment reçoivent à des intervalles variables soit 600 U. A. (a), soit 600 U. A. additionnés de 1 % de stovaïne (b).

Traitement :

48 h. après : a) les 3 font de la paralysie et guérissent ;
b) les 3 font de la paralysie et l'un meurt ;

4 jours après : a) les 3 font de la paralysie et guérissent ; b) les 3 font de la paralysie et l'un meurt ;

6 jours après : a) les 3 font de la paralysie et l'un meurt.
b) les 3 font de la paralysie et l'un meurt.

Les 3 cobayes témoins font de la paralysie et l'un meurt.

*
* *

Aucune de nos tentatives thérapeutiques effectuées soit à titre préventif, soit à titre curatif, n'a donc été couronnée de succès : seule importe la précocité de l'action sérothérapique.

CONCLUSIONS

Il résulte donc de l'étude expérimentale et anatomo-pathologique que nous avons poursuivie sur les paralysies diphtériques que celles-ci réalisent une polynévrite toxique.

1° La toxine est seule en cause : toutes les variétés de modalités paralytiques ont pu être réalisées par nous suivant l'importance de la dose paralysante : paralysie localisée et rétrocedant, paralysie localisée à généralisation progressive, syndrome de Landry. Il convient d'injecter une certaine quantité de toxine, suffisante pour créer la paralysie et impuissante à amener la mort rapide de l'animal, cobaye ou chien.

Nous nous sommes adressé à une toxine formolée insuffisamment atténuée par la chaleur (22 h. de séjour à l'étuve) ; Ramon, en effet, ayant montré l'unicité de la toxine diphtérique, a constaté que la nature des hypothétiques composants (toxones, toxonoïdes, toxoïdes, deutérottoxine, etc... d'Ehrlich) n'intervenait en rien. La toxine formolée, après 22 h. de séjour à l'étuve, possède toutes les propriétés du filtrat de culture diphtérique, de la toxine de Roux.

2° La paralysie diphtérique est une polynévrite toxique : dans tous nos examens anatomo-pathologiques portant sur 3 cas humains et de nombreux cas expérimentaux nous n'avons jamais décelé la moindre lésion centrale, tout au plus de légères altérations cellulaires, d'ailleurs fort minimales et inconstantes, manifestement secondaires aux lésions du nerf périphérique.

Ce dernier présente en effet constamment et de façon précoce des lésions dégénératives manifestes : tronçonnage, émiettement des cylindres-axes, démyélinisation ou altération des gaines, prolifération des cellules de la gaine de Schwann. Les lésions musculaires des segments correspondants sont nettement secondaires.

Jamais nous n'avons pu retrouver le bacille diphtérique sur nos préparations.

3° La fixation de la toxine sur les nerfs périphériques est certaine, sa fixation encéphalique, si tant est qu'elle existe *in vivo*, reste à démontrer.

4° Pour nous l'origine périphérique des accidents paralytiques observés au décours de la diphtérie est indéniable : la toxine en partie est absorbée par les filets nerveux de la région atteinte, en partie passe dans la circulation générale pour être à son tour absorbée par les filets avides de toxine diphtérique.

On comprend ainsi :

a) le siège initial, en général au point d'inoculation, de la première manifestation paralytique ;

b) l'inefficacité de la sérothérapie curative qui n'agit que sur la toxine circulante et non sur la toxine fixée.

5° La thérapeutique doit donc être avant tout préventive, il faut neutraliser la toxine en formation ou circulante avant son absorption. Nos recherches expérimentales nous permettent de conclure à l'efficacité absolue de la vaccination antidiphthérique ou de la sérothérapie dans les toutes premières heures de l'infection.

Par contre la sérothérapie curative des paralysies est inexistante ; il n'y a donc pas lieu de réinjecter du sérum à un diphthérique présentant des paralysies lorsque celui-ci a été correctement traité pour son angine initiale.

Tous les essais ou vérifications thérapeutiques que nous avons tentés se sont montrés décevants : ni l'anesthésie générale, ni l'adjonction de substances sensibilisantes ou mordantes (toxine, colorants, anesthésiques locaux, pyrétothérapie, etc.) ne nous ont permis de modifier en quoi que ce soit l'évolution ou l'apparition des paralysies.

La sérothérapie précoce et suffisamment large, suivant les indications récentes, est seule indiquée pour prévenir l'apparition de cette complication.

BIBLIOGRAPHIE

ABERCROMBIE. — Paralyse diphtérique des enfants (*Congrès Londres*, 1881, IV, p. 63).

ABRAMOW S. — Etude anatomo-pathologique sur l'intoxication diphtérique expérimentale et son immunité (*Zeitsch. f. Immunitätsforsch u. exper. Therap.*, 1912, orig. 15, p. 12).

ACCORDINI G. — Sérothérapie des paralysies diphtériques. (*Pediatrics d. med. prat.* mai 1931, p. 278).

ACHARD C. — Paralyse diphtérique généralisée (*Medical Press*, Londres, 1925, CXX, p. 337).

ALESEN L. — Paralyse diphtérique du diaphragme (*J. am. méd. Ass.*, Chicago, 1925, LXXXIV, p. 730).

AMYOT. — La polynévrite diphtérique (*Union méd.*, Canada, LXI, 1932, p. 500).

ANDREWES, BULLOCH, etc ... — Diphteria (Londres, 1923, p. 182... His Majesty's Stat. off.).

ARCHAMBAULT. — *Union médicale*, 1878.

ARNHEIM. — Recherches anatomiques sur les paralysies diphtériques (*Arch. f. kinderh.*, 1891, XIII).

ARRHENIUS et MADSEN. — Toxines et antitoxines (*Centralb. f. Bakt.*, etc., 23 septembre 1904, n° 37, p. 1).

AUBERTIN L. — Notes sur quelques particularités des paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1903, XX, p. 12).

AUCHE et DANTIN. — Sérothérapie et paralysies diphtériques (*J. méd.*, Bordeaux, 13 octobre 1912).

ÄUERBACH S. — Sur la pathogénie des paralysies diphtériques de l'accommodation (*Deutsche Zeitsch. f. Nervenh.* Leipzig, 1913, XLIX, p. 94).

AURAUD. — Un cas de paralysie diphtérique du droit externe gauche (*Soc. opht.*, Lyon, 8 avril 1930).

AUSSET E. — Origine centrale de certaines paralysies diphtériques (*Soc. ped.*, Paris, 1907, IX, p. 212 et *Pédiat. prat.*, Lille, 1907, V, p. 152).

AVIRAGNET E.-C., BLOCH-MICHEL L., et DORLENCOURT H. — Les poisons endo-cellulaires du bacille diphtérique (*Soc. biol.*, 1914, LXX, p. 325).

AVIRAGNET E.-C., WEILL-HALLÉ et MARIE P.-L. — Diphtérie (in *Traité Roger-Widal-Teissier*, II, p. 509-567).

BABINSKI. — Traité de méd., VI, p. 769, 1^{re} édit., et Exposé de titres (Masson, 1913, p. 17).

BABONNEIX L. — Paralysie diphtérique et névrite ascendante (*Rev. mens. mal. de l'enfance*, Paris, 1904, XXII, p. 145-168).

BABONNEIX L. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1903-1904, n° 141).

BABONNEIX L. — Sur un cas de paralysie diphtérique (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1916, p. 1798).

BABONNEIX L. — A propos de la communication de Rist (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 29 avril 1921, p. 575).

BABONNEIX L. — Réaction méningée avec paralysie diphtérique (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 15 juillet 1921, p. 1097).

BABONNEIX L., et AUBERTIN. — Paralysies diphtériques frustes (*Presse méd.*, Paris, 1905, p. 84).

BABONNEIX L. et POLLET L. — Paraplégie diphtérique généralisée avec réaction méningée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 29 mai 1925, p. 842).

BAGOT. — La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1926, n° 346).

BAILLY. — Des paralysies consécutives à quelques maladies aiguës (*Thèse Paris*, 1872).

BALLAN. — Traitement des paralysies diphtériques (*Thèse Bordeaux*, 1901).

BARABAS Z. — Troubles de la sensibilité par paralysie diphtérique (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1915, LXXXII, p. 476).

BARBIER. — A propos de la communication de Ausset (*Soc. péd.*, Paris, 1903, p. 212).

BARBIER, RICHARDIÈRE, TOLLEMER et ULMANN. — Nouvelles recherches bactériologiques sur la diphtérie (*Bull. et mém. Soc. méd. hóp.*, Paris, 29 octobre, p. 1218, 5 novembre 1897, p. 1273, 14 janvier 1898, p. 22).

BARBIER et ULMANN. — La diphtérie (*Actualités méd.*, Paris, 1899).

BARTH et DÉJÉRINE. — Un cas de méningite bulbaire chez un malade atteint de paralysie diphtérique du voile (*Arch. de Physiol.*, 1880, p. 673).

BATTEN. — Pathologie des paralysies dyphthériques (*Brit. méd. journ.*, Londres, 1898, p. 1540).

BAYLAC et BONNHOURE. — Hémiplégie diphtérique (*La Médecine*, 1931, p. 589).

BÉNÉDETTI C. — Traitement de 2 cas de paralysies diphtériques par de larges doses d'antitoxine (*Pediatrics*, 1923, p. 157).

BENNET ALSTEAD. — Hémiplégie diphtérique (*The Lancet*, 21 novembre 1931, CCXXI, p. 1131).

BENHAMOU, CAMATTE et FLOGNY. — Injections intrarachidiennes de sérum anti-diphtérique dans la diphtérie maligne (*Paris méd.*, 1923, n° 17, p. 382).

BERGHINZ G. — Paralysie diphtérique et sérothérapie (*Riv. ospedaliera*, 1916, n° 21).

BEYNES E. — Traitement des paralysies du voile par l'air chaud (*An. mal. oreilles*, Paris, 1924, XLIII, p. 459).

BÉZY P. — A propos de la paralysie diphtérique (*Gaz. mal. infant.* (etc.), Paris, 1911, XIII, p. 25).

BIELSCHOWSKY et NAIRKOWSKY. — Action de la toxine diphtérique sur le système nerveux (*Neurol. Central.*, 1 juillet 1900).

BIKELES. — Anatomie pathologique des paralysies diphtériques (*Arb. and. Inst. f. Anat. u. Physiol. d. Centralnervensystems and. Wiener Universität*, 1894, p. 110 et in *Rev. neurol.*, 1894, p. 448).

BIRCH-HIRSCHFELD. — Sur la mort brutale dans la diphtérie (*Jahresb. d. Gesellsch. f. Natur. u. Heilk.*, Dresde, 1878-79, p. 26).

BLECHMANN G. — Traitement des paralysies diphtériques (*L'Hôpital*, Paris, 1927, p. 712).

BODIN. — Paralysies ascendantes aiguës (*Thèse Paris*, 1896).

BOLTON B. M. et BOWN S. H. — Modifications pathologiques du système nerveux central dans la diphtérie expérimentale (*Brain*, 1907, XXX, p. 365).

BOLTON C. et BREWER. — Un cas de diphtérie cutanée extensive avec examen du système nerveux (*Lancet*, Londres, 1903, I, p. 1130).

BONHOFF F. — Sur la présence de bacilles diphtériques virulents dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des malades (*Zeitsch. f. Hygiène*, 1910, LXVII, p. 349).

BONNET et MASSOT. — Un cas de paralysie diphtérique précoce avec paralysie oculaire (*Soc. nat. méd. et Sciences méd.*, Lyon, 27 juin 1928).

BOUCHUT L. et DURAND P. — Paralysie diphtérique généralisée ; présence de bacilles dans les centres nerveux et les racines des nerfs craniens (*Lyon méd.*, 1922, CXXXI, p. 918).

BOULLOCHE et BABONNEIX. — Diphtérie (*in Traité de méd. et thérap.*, Baillière et fils, Paris, 1924).

BOURGOIS H. — Diphtérie pharyngée unilatérale ; paralysies homologues du voile et du constricteur supérieur du pharynx (*Progrès méd.*, Paris, 1924, p. 241).

BOURGUIGNON G. — Localisation des poisons et infections sur le système neuro-musculaire de l'homme suivant leur

chronaxie (*C. R. des séances Acad. Sciences, Paris 1921*, p. 1136).

BOURGUIGNON G. — La chronaxie chez l'homme et les mammifères (*La Médecine*, avril 1932, n° 6, supplément).

BOURQUARD. — Les paralysies diphtériques très précoces graves (*Thèse Lyon*, 1919-20, n° 239).

BRAUN et THIRY. — Septicémie diphtérique (*Gaz. hôp.*, Paris 2-4-9 mai 1899).

BRETONNEAU. — Lettre à Blache et Guersant, CCCXLV (*Arch. gén. de méd.*, 1855, p. 270).

BRUNS. — Un cas de paralysie diphtérique (*Neurol. Centralb.*, 1900, p. 588).

BÜHL. — Sur la diphtérie (*Zeitsch. f. Biol.*, 1867, p. 354).

CADET DE GASSICOURT. — Paralysie diphtérique (*Traité des mal. de l'enfance*, III).

CALCATERRA. — (*Riv. clin. ped.*, novembre 1910, p. 915, février 1911, p. 93, avril 1912, p. 165).

CAMESCASSE J. — Paralysie diphtérique (*La médecine pratique*, 1929, n° 2, p. 36).

CANCIULESCU et HIRSCH. — Contribution à l'étude de la paralysie diphtérique vagale (*Ann. de méd.*, 1927, XXII, p. 165 et *Soc. méd. hôp.*, Bucarest, mars 1927).

CANTONNET. — Paralysies diphtériques de l'accommodation (*Journal des praticiens*, 28 novembre 1928).

CAPORALI. — Le bacille, la toxine et l'antitoxine de la diphtérie dans le cerveau et la moelle (*Ann. d'igiene sperimentale* 1900, f. 3).

CARNOT et BLAMOUTIER. — Inefficacité des sérothérapies buccales ou rectales (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1932, p. 632).

CARRION. — Les paralysies diphtériques dans l'enfance (*Rev. de med. y cirurgia*, 10 juin 1927).

CAZENAVETTE L.-L. — Paralysie diphtérique (*N. Orl. M. et S. Journ.*, 1910-11, LXIII, p. 474).

CHALIER et GAUMOND. — Paralysies diphtériques générali-

sées avec atteinte des VII et XII (*Lyon méd.*, 20 mai 1928, n° 21).

CHALIER. — Paralysies diphtériques généralisées (*Concours méd.*, 1928, n° 30, p. 2156).

CHARCOT et VULPIAN. — Note sur l'état des muscles et nerfs du voile dans un cas de paralysie diphtérique (*Soc. biol.*, 1862, p. 173).

CHARPENTIER. — Injections intracérébrales de toxine (*Thèse Paris*, 1899).

CHAUFFARD et Mlle LECOMTE. — Paralysies diphtériques nucléaires multiples avec réaction méningée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1915, p. 997).

CHAUTRIOT. — A propos d'un cas de paralysie faciale périphérique chez un porteur sain de bacilles de Loeffler (*Bull. Acad. méd.*, 29 décembre 1931, p. 706).

CHAVANY J.-A. — Etiologie, séméiologie et sérothérapie des paralysies diphtériques (*Méd. inf.*, avril 1928, XXXIV, p. 98 et *J. méd. de Paris*, mars 1928, XLVII, p. 187).

CHÉNÉ H. — Paralysies diphtériques (*Gaz. hôp.*, 1908, nos 7 et 10).

CLAPIES. — Sérothérapie et paralysies diphtériques (*Thèse Toulouse*, 1907).

CLARKE. — Lésions de la moelle dans un cas de paralysie diphtérique (*Brit. méd. J.*, 1903, p. 582).

CLAUDE H. et LHERMITTE. — Sur les polynévrites et l'intoxication oxy-carbonée (*Soc. biol.*, 3 février 1912, p. 164).

COCHET-BALMEY. — Paralysies diphtériques tardives chez un homme présentant du Loëffler dans la gorge, sans angine (*Loire méd.*, 1922, XXXVI, p. 659).

COCURAT. — De la présence du bacille diphtérique dans les organes (*Thèse Paris*, 1898).

COHENOUR J. — De quelques points concernant les paralysies diphtériques (*Illinois M. Journ. Springfield*, 1903 04, V, p. 936).

COLIN. — De la paralysie dite diphtérique (*Et. clin. de med. mil.* 1864, p. 283).

COMBY J. — Traitement des paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp. de Paris*, 1903, p. 16, 1907, p. 497, 1909, p. 825, 828 et *Bull. méd.*, Paris, 1906, p. 626 ; 1907, n° 49, p. 442).

COMBY J. — Paralysie diphtérique (*Progrès méd.*, 1923, p. 625).

COMBY J. — A propos de la communication de Monier-Vinard (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris 1930, p. 1048).

COMBY J. — Traitement de la diphtérie (*Bull. et mém. soc. méd. hôp. de Paris*, 1932, p. 507).

CONIO. — Sur la diffusion dans l'organisme de la toxine diphtérique (*Ann. Ist. Maragliano*, mai 1909).

CONRADI H. et BIEHAST. — Sur la séparation des germes diphtériques dans les urines (*Deutsch. med. Woch.*, 1912, n° 34).

CONSTANTIN. — Diphtérie pharyngée datant de 10 ans avec paralysie corde vocale droite (*Congrès français O. R. L.*, octobre 1926).

CORBY J. J. — Traitement des paralysies diphtériques par les mélanges toxo-antitoxiques hyperneutralisés (*Thèse Paris*, 1926, n° 73).

CORNIL L. — Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques (*J. praticiens*, 1920, n° 34, p. 531).

COURMONT, DOYON et PAVIOT. — Lésions nerveuses intestinales expérimentales dues à la toxine diphtérique (*Soc. biol.*, 41 mai 1895, p. 80 et *Arch. physiol.*, 1896, VIII, p. 2).

CRAMER A. — Etat actuel des paralysies diphtériques (*Rev. méd. Suisse romande*, 1923, XLIII, p. 98).

CROCQ. — Recherches expérimentales sur les altérations du système nerveux dans les paralysies diphtériques (*Arch. méd. exp.*, 1895, VII, p. 507).

CROUZON O. et CHRISTOPHE. — Les paralysies post-sérothériques (*Le monde médical*, 1^{er} septembre 1931, p. 765).

CRUVEILHIER L. — De l'existence d'une endotoxine dans le bacille diphtérique nettement distincte de la toxine (*Soc. biol.*, 19 juin 1909, p. 1029).

CUSATELLI A. — Traitement des paralysies diphtériques par l'anatoxine (*Soc. péd. Paris*, 16 février 1932, p. 128).

DARLENCOURT et PRIEUR. — A propos d'un cas de paralysie diphtérique (*Soc. de péd.*, 1923, p. 120).

DAVID I. — La diphtérie paralysante (*Arch. méd. enf.*, Paris 1913, p. 117).

DEGUY. — Paralysies diphtériques précoces du voile du palais, leur pathogénie (*Rev. mens. maladie de l'enf.*, Paris, 1903, XXI, p. 241).

DÉJÉRINE. — Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie diphtérique (*Arch. de Physiol.*, 1878, p. 107).

DÉJÉRINE. — Lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aiguë (*Thèse Paris*, 1879).

DÉJÉRINE et THOMAS. — Lésions de la moelle dans les névrites (in *Brouardel et Gilbert*, XXXIV, p. 770).

DONAGGIO. — Altérations des centres nerveux dans les intoxications diphtériques expérimentales (*Rev. di patol. nerv* 1898, III, p. 246).

DOPTER et LAFFORGUE. — Action des substances microbiennes sur les nerfs périphériques (*Arch. de méd. exp.* 4 juillet 1901).

DORÉ G. — Polynévrite diphtérique myasthéniforme (*Bull. et mém. soc. méd. hôp. Paris*, 1931, p. 265).

DRANSFELD E. — Sur les paralysies diphtériques (*Munch. med. Wochensch.*, 1912, p. 1386).

DREYER G. — Recherches expérimentales sur la toxine diphtérique (Kjobenh. 1900).

DUCAMP et CARRIEU. — Réaction méningée avec paralysie diphtérique (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1920, p. 55).

DUFOUR H. — De l'origine centrale de certaines paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp. Paris* 1907, p. 413).

DURAND. — Les types de bacilles diphtériques, valeur thérapeutique du sérum antimicrobien (*Thèse Lyon*, 1920, n° 269).

DYNKIN A. L. — Sur la pathogénie et la clinique des paralysies diphtériques cérébrales (*Jahrb. f. Kinderh.*, Berlin, 1913, LXXVIII, p. 267).

EHRlich. — Sur les composants de la toxine diphtérique (*Berlin. Klin. Wochensch.* 1903, XL, p. 793, 825, 848).

ELIZALDE P. DE et WHITE F. E. — Traitement des paralysies diphtériques avec sérum (*Arch. lat. am. de pédiat.* novembre 1929, p. 839).

ENRIQUEZ et HALLION. — Myélite expérimentale par toxine diphtérique (*Rev. neur.*, 1894, n° 10 et *Soc. biol.*, 1898, p. 39 et 59).

ESCHERICH. — Diphtérie, 1894, I, p. 131.

ETIENNE et DRUESNE. — 2 cas de paralysie diphtérique sans angine (*Rev. méd. Est.*, 1920, p. 528).

FELDSTEIN E. — Paralysies diphtériques sans diphtérie (*Concours méd.*, 1929, n° 13, p. 175).

FERRÉ. — Traitement des accidents paralytiques diphtériques (*J. méd.*, Bordeaux, 1903).

FERRÉ et MONGOUR. — Traitement des paralysies diphtériques par le sérum (*Ann. méd. et chir.*, Bordeaux, 1898).

FIELD C. W. — Sur l'absorption des toxines par les nerfs (*Proc. soc. exp. biol. et Méd.* 1906-07, IV, p. 149).

FISCHER G. — Le praticien en face du problème de la sérothérapie antidiphtérique (*Concours méd.* 1932, p. 441).

FISSET L. N. — Paralysie diphtérique (*Bull. méd. Québec*, 1928, XXIX, p. 369).

FLIERNIGE H. — Paralysies diphtériques de l'accommodation (*Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, Stuttgart, 1924, p. 405).

FORNARA P. — A propos du traitement des paralysies diphtériques (*Clinica ped. Modena*, 1926, VIII, p. 228).

FOULERTON et CAMPBELL THOMPSON. — Mécanisme des paralysies diphtériques (*Edimb. med. J.*, 1902, p. 52).

FRANCIONI. — La sérothérapie antidiphtérique (*Riv. clin pediatrica*, août 1909 p. 664 et décembre 1910, p. 980).

FRIEDEMANN (U) et ELKELES (A). — Effets de la sérothérapie sur les paralysies diphtériques expérimentales (*Deutsche med. Wochensch.*, 1930, LVI, p. 1725).

FRIEDEMANN U et ELKELES A. — Sur l'immunité cérébrale contre la toxine diphtérique (*Klin. Wochensch.*, 1930, n° 41, p. 1907).

FRIEDEMANN U. — Sur la diphtérie maligne (*Kinderärztliche Praxis* II, n° 6 p. 241).

FROELICH. — Paralysies diphtériques des membres inférieurs (*Rev. méd. Est*, 1920, p. 621).

GALLIARD et DONZELOT. — Paralysie diphtérique (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1911, p. 293).

GARIPUY. — Sur la paralysie diphtérique de l'accommodation (*Soc. de méd., chir. et pharm. de Toulouse*, 14 octobre 1929 et novembre 1931).

GASTON (M). — Anaphylaxie par le sérum antidiphtérique (*Soc. méd. Marseille*, 15 mai 1932).

GAUCHER. — Note sur l'anatomie pathologique des paralysies diphtériques (*J. de l'anatomie*, 1881, p. 17).

GAUDUCHEAU (R). — De la sérothérapie intensive dans les paralysies diphtériques (*Gaz. méd. Nantes*, 1912, XXX, p. 1017).

GAYTON W. — Un cas de paralysie diphtérique suivant une diphtérie génitale (*Lancet*, 1894, I, p. 1301).

GERSON M. — Sur les paralysies diphtériques des porteurs de germes (*Berl. klin. Wochensch.*, 1919, 56, p. 274).

GIRAUD F. — Considérations sur l'efficacité du sérum antidiphtérique à propos de 13 cas de paralysies (*Marseille méd.*, 1931, p. 282).

GIROU J. — Des applications du réflexe oculo-cardiaque. (*Ann. mal. oreilles*, avril 1925, p. 385 et *Rev. laryng.*, 15 décembre 1923).

GODLEWSKI H. — Débats sur les sérothérapies curatives (*Journal médical français*, 1931, p. 413).

GOMBAULT. — Note sur le rôle que jouent les lésions segmentaires dans l'évolution de la névrite parenchymateuse (*Bull. soc. anat.*, 1881, p. 156).

GORDON A. H. — Paralysies diphtériques (*Montréal méd. journ.*, 1909, XXXVIII, p. 237).

GOWERS W. R. — Maladies du système nerveux (Londres, 1893, II, p. 903).

GRABEY. — Hémiplégies diphtériques d'origine centrale (*Thèse Bordeaux*, 1928-29).

GRANCHER et BOULLOCHE. — Diphtérie (*Traité Brouardel-Gilbert*, I).

GRENET H. — Le traitement de la diphtérie (*La Semaine des hôp. de Paris*, 1932, p. 457).

GUBLER. — Des paralysies dans leurs rapports avec les maladies aiguës (*Arch. gén. de méd.*, mars 1860).

GUILLAIN G. — Forme spasmodique de la syringomyélie (*Thèse Paris*, 1902).

GUILLAIN et LAROCHE — Physio-pathologie des paralysies diphtériques (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 15 octobre 1909, XXVIII, p. 441).

GUILLAIN, LAROCHE et GRIGAUT. — Fixation de la toxine diphtérique sur les centres nerveux (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 12 novembre 1909, XXVIII, p. 544).

GUILLAIN et LAROCHE. — Note sur la physio-pathologie des paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1913, XXXV, p. 4).

HAASCHKE. — Examen anatomique d'un cas de paralysie diphtérique étendue (*Munch. med. Wochens.*, 1895, II, p. 240).

HAGUENAU J. — Réaction méningée dans les paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris 1^{er} juillet 1921, XLV, p. 996).

HAHN B. — Contributions expérimentales à la pathogénie

des paralysies diphtériques (*Zeitsch. f. d. ges. exp. med.*, Berlin, 1914, p. 198).

HALLEZ G. — Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques (*Paris méd.*, 11 février 1922, p. 119).

HARRIS W. — Paralysie bulbaire diphtérique chronique (*Brain*, Londres, 1903, XXVI, p. 543).

HAUSHALTER. — Sérothérapie des paralysies diphtériques (*Soc. méd. Nancy*, 27 février 1907).

HEUSCHEN. — Sclérose disséminée aiguë médullaire avec névrite consécutive à la diphtérie (*Nordiskt. méd. Arkiv.*, 1896, XXVIII et *Rev. neur.*, 1896).

HOCHHAUS. — Paralysies diphtériques (*Virchow's archiv*, 1891).

HOSOYA S., SHIGEO MIYATA. — Sur la nature de la toxine diphtérique (*Soc. biol.*, 27 octobre 1928, p. 1297).

HOUTSAEGER. — Les nerfs craniens, 1932 (Baillière éditeur, Paris, p. 232).

HUMPHREY. — Diphtérie, hémiplegie, méningite suppurée de la région temporale (*Brit. méd. journ.*, 4 juillet 1863).

HUNERBERGER H. — Polynévrite diphtérique (*Arch. f. kinderh.*, Stuttgart, 1922, LXXI, p. 175).

HUTINEL J., DECOURT J. et ALBEAUX-FERNET. — Syndrome cérébelleux transitoire au décours d'une angine diphtérique (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1932, p. 1154).

IZARD. — Sur un cas de paralysie diphtérique grave méconnue (*Paris médical*, 13 août 1927, p. 131).

JAFFÉ M. — *Schmidt's Jahr.*, 1868.

JANNOT G. P. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques tardives des muscles extrinsèques de l'œil et de leur traitement (*Thèse Nancy* 1912, n° 1026).

KAPETIS. — Réactions méningées dans les paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1921, n° 223).

KATZ. — De la paralysie diphtérique (*Arch. f. kinderh.*, 1897, XXIII, p. 68).

KIDD. — Contribution à la pathologie de la diphtérie (*Méd. chir. transact.*, 1883, LXVI).

KLEINSCHMIDT H. — De l'influence de la sérothérapie sur la participation du système nerveux au cours de la diphtérie (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1912, F. 76, Ergänzungsheft, p. 179).

KLEINSCHMIDT H. — Paralysies diphtériques et antitoxine (*Jahrb. f. kinderh.*, 1915, f. 81, p. 277).

KLEINSCHMIDT H. — Sur la thérapeutique et la prophylaxie de la diphtérie (*Jahrb. f. kinderh.*, 1917, f. 86, p. 263).

KLITINE M.-J. — Lésions anatomo-pathologiques des viscères au cours de la diphtérie expérimentale (*Arch. sciences biol.*, St-Petersbourg, 1900, VIII, p. 103).

KNOEPFELMACHER. — Cas de paralysies diphtériques centrales et périphériques (*Mitt. d. Gesellsch. f. inn. med. u. kinderh.*, in Wien, 1905, IV, p. 40).

KOBLENZER A. — Sur la paralysie diphtérique (Munich, 1903, Wolf et Sohn et *Mün. med.*, 1903, p. 2782).

KOHTS. — Paralysies diphtériques (*Therap. Monatsheft* 1908, VII, p. 329).

KOSTYAL L. — Sur les complications nerveuses graves de la diphtérie (*Jahrb. f. kinderh.*, 1931, LXXX, p. 326).

KRAUSE. — Lésions anatomiques dans un cas de paralysie diphtérique (*Neurol. Centralbl.*, 1888).

KROENIG O. — Paralysies diphtériques (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1932, CXXXV, p. 113).

LABBÉ R. — 6 paralysies diphtériques guéries par la sérothérapie (*Arch. méd. d. enf.*, octobre 1921, XXIV, p. 612).

LAFFARGUE. — Paralysie diphtérique à répétition guérie par sérothérapie prolongée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp*, Paris, 1911, XXXII, p. 382).

LANDOUZY. — Des paralysies dans les maladies aiguës (*Thèse agregation, Paris*, 1880, p. 42).

LANDOWSKY P. — L'état du sang dans la diphtérie (*Thèse Paris*, 1932).

LARGUIA A.-C et M.-J. DEL CARRIL. — Efficacité du traite-

ment sérothérapique des paralysies diphtériques (*Rev. de la Ass. méd. Argentina*. Chronica de sessiones, novembre 1925).

LAROCHE G. et GRIGAUT. — Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoides phosphorés. (*C. R. Soc. biol.*, 1911, LXX, p. 516 et *Ann. Inst. Pasteur*, 1911, p. 892).

LAROCHE G. — Fixation des poisons sur le système nerveux (*Thèse Paris*, 1910, II, n° 350).

LASLETT E. E. — Pathologie des paralysies diphtériques (*J. Path. et Bactér.*, 1903, VIII, p. 228).

DE LAVERGNE et ZOELLER. — La diphtérino-réaction dans les paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1920, p. 954).

DE LAVERGNE. — Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1920, p. 1246).

DE LAVERGNE et ZOELLER. — Le liquide céphalo-rachidien et le sang dans les paralysies diphtériques de l'adulte (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris 1921, p. 1610).

DE LAVERGNE. — De la pathogénie des paralysies du voile de nature diphtérique (*Presse méd.*, 1922, p. 202).

DE LAVERGNE et KISSEL. — Paralysie diphtérique, atteinte précoce du VII (*Soc. méd. Nancy*, 10 avril 1929).

LE CLERC R. — Sur la libération des toxines neurotropes par les anesthésiques (*Bull. méd. Québec*, 1928, XXIX, n° 7).

LE CLERC R. — Communication sur la diphtérie (*X^e congrès Ass. méd. de langue française Amérique du Nord*, 5-8 septembre 1928).

LEEDE. — Bactériologie sanguine dans la diphtérie (*Zeitsch. f. hygiene und Infektionskr.*, 1911, p. 225).

LEEDE. — Bactériologie du liquide céphalo-rachidien dans la diphtérie (*Zeitsch. f. hygiene u. Infektionskr.*, 1912, p. 104).

LEENDERTZ G. — Diphtérie vaginale et cutanée avec paralysie diphtérique (*Med. Klin.*, 1920, p. 451).

LEGENDRE et CORNIL. — Paralysie diphtérique généralisée

avec réaction méningée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1918, p. 347).

LÉORAT L. — Localisations rares des paralysies diphtériques (*Gaz. hôp.*, 1922, p. 1137).

LEREBOULLET. — Paralysies diphtériques (*Progrès méd.*, 1922, p. 489).

LEREBOULLET. — La pratique de la sérothérapie antidiphtérique (*Monde médical*, janvier 1923, p. 12).

LEREBOULLET. — Nouvelles acquisitions en diphtérie (*Paris méd.*, 1925, p. 289).

LEREBOULLET, GOURNAY et PIERROT. — Conduite actuelle du traitement des paralysies diphtériques (*Journal médical français*, 1926, p. 396).

LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie (Baillièrre et fils).

LESIEUR et FROMENT. — Paralysie diphtérique tardive généralisée (*Lyon méd.*, 1910, p. 607).

LESIEUR CH. — Production de paralysies diphtériques chez le cobaye par des bacilles dits « pseudo-diphtériques » (*C. R. Soc. biol.*, 1901, LIII, p. 817).

LÉVY P. P. — A propos du traitement des paralysies diphtériques (*Bull. soc. pédiatrie*, mars 1932).

LEWIS P. A. — Paralysies diphtériques chez le cobaye (*J. med. Research*, 1906, p. 469).

LEYDEN. — Sur la diphtérie (*Virchow's Arch.*, 1862, LVI).

LIMITO C. — Paralysies diphtériques (*La med. italiana*, 1929, III, p. 137).

LORAIN et LÉPINE. — Diphtérie (in *Dictionnaire de Jaccoud*, 1869).

LORTAT-JACOB. — A propos de la communication de P. Marie et Mathieu (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1921, p. 1609).

LORTAT-JACOB et HALLEZ. — Le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie diphtérique (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1917, p. 1259).

LOUVOT. — La glycorachie (*Thèse Paris*, 1921, n° 544).

LUCE. — Examen d'un cas de paralysie diphtérique par le Marchi (*Deutsch. Zeitsch. f. Nerven.*, 1898, XII, p. 385).

LUISADA et PACCHIONI. — Action de la toxine diphtérique sur les centres nerveux (*Giorn. di R. Acad. di med.*, Torino, 1898, LXI, p. 77. *Polielinio*, 1898, V, f. 7).

MAC CRORY M. — Paralysies diphtériques (*Med. standard*, Chicago, 1905, XXVIII, p. 127).

MACERA et DOMENECH. — Paralysie diphtérique à forme céphaloplégique (*Semana med.*, Buenos-Aires, 29 octobre 1931).

MAGNE. — Des paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1878).

MAÏER. — Paralysies diphtériques (*Thèse Fribourg*, 1870).

MANDOSSE J. B. E. — Traitement sérothérapique des paralysies diphtériques de l'accommodation (*Thèse Bordeaux*, 1910-11, n° 124).

MANDY. — Traitement des paralysies diphtériques par le sérum (*Thèse Lyon*, 1907).

MARCHAND L. — Des paraplégies hystériques consécutives aux paralysies diphtériques (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1917, p. 248).

MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie (Masson, Paris, 1905, p. 220).

MARFAN. — Sur l'efficacité et les doses de sérum antidiphtérique (*Le Nourrisson*, novembre 1931, p. 351).

MARFAN. — A propos de la communication de Ausset (*Bull. et mém. Soc. péd. Paris*, 1907, p. 212).

MARIE P. et MATHIEU R. — 2 cas de paralysies diphtériques chez l'adulte avec caractères de paralysies par lésions médullaires (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1921, p. 1600).

MARINO H. et MACCIO B. — Traitement des paralysies diphtériques par l'anatoxine de Ramon (*Rev. méd. d'Uruguay*, 1928, p. 169).

MARQUÉZY R. A. — Résultats fournis par l'emploi d'un sérum antidiphtérique, antitoxique et antimicrobien con-

centré et désalbuminé (*Bull. Acad. méd.*, 29 décembre 1931, p. 701).

MARSIGLI C. — Paralysies diphtériques multiples des nerfs craniens (*Riv. oto-neuro-opht.*, 1931, p. 247).

MARTIN. — Examen anatomique d'une paralysie diphtérique (*J. of path. a. bact.*, 1893, p. 322 ; *Brit. méd. journ.*, 1892, p. 641).

MARTIN et DARRÉ. — La sérothérapie antidiphtérique (*Journal médical français*, janvier 1920).

DE MASSARY. — A propos de la communication de Lortat-Jacob et Hallez (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1917, p. 1260).

MATHIEU R. — Paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1922, n° 288).

MÉNARD P. J. — Etude expérimentale de quelques poisons constituant du bacille diphtérique (*Thèse Paris*, 1913, n° 141).

MENDEL. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques (*Neurol. centralbl.*, 1883).

MERKLEN P., WEISS et L. DE GENNES. — Réaction méningée dans les paralysies diphtériques (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1921, p. 990).

MÉROZ E. — Sérum et paralysies diphtériques tardives (*Revue méd. Suisse romande*, 1923, p. 106).

MÉRY, WEILL-HALLÉ et PARTURIER. — Sérothérapie intensive dans la diphtérie (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1909, p. 806).

MEYER. — Recherches anatomiques sur les paralysies diphtériques (*Arch. f. pathol. anat.*, 1881, p. 181).

MEYER H. et RANSOM F. — Recherches sur le tétanos (*Arch. f. exp. path. u. Pharmaco.*, 1903, XLIX, p. 526).

MEYRNEIS L. — Les paralysies diphtériques post-sérothérapiques (*Thèse Lyon*, 1930-31, n° 74).

MISCH W. — Hémiplégie diphtérique (*Neurol. Zentralbl.*, 1916, p. 914).

MOLLET. — Des hémiplegies organiques d'origine diphtérique (*Thèse Paris*, 1914, n° 264).

MONIER-VINARD. — Traitement de la paralysie des extrémités par le sérum diphtérique (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1930, p. 1047).

MOURATOW. — Action des toxines diphtériques sur le système nerveux (*Soc. neur. Moscou*, 23 avril 1897).

MOURAVIEW. — Influence de la toxine diphtérique sur le système nerveux des cobayes (*Arch. méd. exp.*, 1897, p. 1163).

MOURAVIEW. — Recherches sur l'action simultanée des toxines diphtériques et streptococciques sur le système nerveux des cobayes (*Rev. neur.*, 1898, p. 426).

MOURIQUAND. — Paralysie faciale à rechute d'origine diphtérique probable (*Soc. méd. hôp. Lyon*, 15 mai 1928 et *Pédiatrie*, mai 1929).

MOURNIAC F. — Traitement des paralysies diphtériques tardives par le sérum (*Thèse Paris*, 1903, n° 166).

MUNIAGURRIA C. — Vaccinothérapie des paralysies diphtériques (*Rev. méd. de Rosario*, 1931, p. 329).

MYA. — Pathogénie des paralysies diphtériques tardives (*Rev. neurol.*, 1899, p. 335).

NÉEL. — Action préventive du sérum diphtérique (*Réunion péd. Strasbourg*, avril 1924).

NETTER A. — A propos de la communication de Ausset (*Soc. péd. Paris*, 1907, p. 213).

NETTER A. — Action du sérum dans les paralysies diphtériques (*Soc. péd. Paris*, 1912).

NICAUD. — Abscess amibien du foie et angine diphtérique suivie de paralysie avec réaction du liquide céphalo-rachidien (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris 1919, p. 878).

NICOLLE M. et LOISEAU G. — Les facteurs de toxicité des bacilles diphtériques (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1911, p. 150).

NOBÉCOURT. — Paralysie diphtérique mortelle chez les enfants (*La clinique*, juillet 1927 (B), p. 331).

ØERTEL. — *Arch. f. Klin. méd.*, 1871, VIII.

OPPENHEIM et HALLEZ. — Paralyse diphtérique avec réaction méningée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp*, Paris, 1917, p. 863).

ORR D. et ROWS R. G. — Infection par voie lymphatique du système nerveux central (*Brain*, 1913-14, XXXVI, p. 271).

PÉRISSON, POLLET et BRÉANT. — L'importance du dosage du fibrinogène dans le liquide céphalo-rachidien permettant de distinguer les albumines d'origine mécanique ou inflammatoire: réaction de Weichbrodt (*Soc. biol.*, 2-9 mai 1925, p. 1201 et 1265).

PIERRET. — Paralyse diphtérique; examen histologique de la moelle (*Soc. biol.*, 1876, p. 403).

PITRES et VAILLARD. — Contribution à l'étude de la névrite segmentaire (*Arch. de neurol.*, 1886, XI, p. 337).

PLANGE W. — Sur la présence et la dissémination des bacilles diphtériques dans le corps humain (*Münch. med. Wochens.*, 1915, p. 395).

POLETTI. — Intoxication diphtérique et lésions musculaires (*Riv. di clin. pediat.*), 1927).

POLETTI M. — Pathogénie des paralysies diphtériques (*Riv. di clin. pediat.*, XXVIII, p. 45, 25 janvier 1930).

PORAK R. — A propos d'un cas de paralysie diphtérique grave guérie par la sérothérapie (*Bull. soc. pédiat. Paris*, 1912, XIV, p. 314).

POTY. — Présence de bacilles de Loeffler dans les organes (*Thèse Lyon*, 1920, n° 116).

POULARD. — Paralysies diphtériques oculaires (*La médecine moderne*, décembre 1913, p. 4).

POWERS. — Myélite postdiphtérique disséminée (*Boston med. et surg. journ.*, janvier 1922).

PREISZ. — Anatomie des paralysies diphtériques (*Deutsch. Zeitsch. f. nervenheilk.*, 1895, VI, 95).

QUEST R. — Sur l'irritabilité des nerfs périphériques au cours des paralysies diphtériques (*Monatsch. f. kinderh.*, 29 avril 1932, LIII, p. 229).

RABEAU H. — Etude des albumines du liquide céphalo-rachidien (*Thèse Paris*, 1921, n° 538, p. 64).

RAINY. — Toxines diphtériques et cellules motrices de la moelle (*J. pathol. a. bact.*, Edimbourg 1900, VI, 433).

RAMON G. — Sur le mode d'action et la constitution de la toxine diphtérique (*Soc. biol.*, 1931, CVIII, p. 613).

RAMON et DEBRÉ. — Sur la sérothérapie antidiphtérique (*Journal médical français*, décembre 1931, p. 403 et *Ann. méd.*, mai 1931, p. 587).

RAMON G. et DESCOMBEY P. — Sur le passage des antitoxines et des toxines à travers la barrière méningée (*Soc. biol.*, 1931, CVIII, p. 358).

RAMON G., DEBRÉ R. et BERNARD J. — Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique: étude expérimentale, déductions pratiques (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 4 mars 1932, p. 366).

RAMON G., DEBRÉ R. et UHRY P. — Sur la paralysie diphtérique expérimentale, moyens d'étude (*Soc. biol.*, 5 mars 1932, CIX, p. 724).

RAMON G., DESCOMBEY P. et BILAL S. — Essais sur l'immunité antitoxique (*Soc. biol.*, 1931, CVIII, p. 361).

RAMON G., DEBRÉ R. et UHRY P. — Action du sérum antidiphtérique dans la paralysie diphtérique expérimentale (*Soc. biol.*, 30 avril 1932, CIX, p. 1349).

RAMON G., DEBRÉ R. et UHRY P. — Paralysie diphtérique expérimentale et immunité antitoxique active (*Soc. biol.*, 7 mai 1932, CX, p. 42).

RAMOND F. et de la GRANDIÈRE. — L'hystérie diphtérique (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1916, p. 1506).

RAMOND F. et de la GRANDIÈRE. — Sérothérapie intrarachidienne dans le traitement des paralysies diphtériques (*Réunion médicale chir. IV^e armée*, 22 septembre 1916).

RAMOND F. — A propos de la communication de P. Marie et Mathieu (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1921, p. 1608).

RAMOND L. — Paralysies diphtériques (*Bull. méd.*, 1926, II, p. 1363).

RANSOM F. — Paralyse diphtérique et antitoxine (*J. path. et bact.*, 1899, VI, p. 397).

RAVAUT et KRONULITSKY. — Paralyse diphtérique généralisée avec réaction méningée (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1916, p. 913).

RAVAUT et RÉNIAC. — Paralyse diphtérique généralisée avec réaction méningée guérie par sérothérapie intensive (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1917, p. 1190).

RAVINA et ROUX. — Paralyse diphtérique grave et syndrome secondaire guéris par injection d'hexetone (*Rev. prog. thérap.*, mars 1928, p. 93).

RAYBAUD. — Sur un cas de paralysie diphtérique de l'accommodation et de la convergence (*Marseille méd.*, 5 juillet 1928 et *Soc. nat. méd. et Sc. méd. Lyon*, 27 juin 1928).

RAYMOND. — Un cas de paralysie diphtérique (*Gaz. hebdom.*, 29 mars 1896).

RAYMOND. — La paralysie ascendante aiguë (*Clinique*, 2^e série, p. 1-19-49).

REGAN J. C. — Paralyse diphtérique et liquide céphalo-rachidien (*Arch. of. péd.*, 1918, XXXV, p. 64).

REGAN J. C. et GUINNESS A. B. — Paralysies diphtériques ; état du liquide céphalo-rachidien dans des formes locales et généralisées (*Am. J. of dis. of children*, 1927, XXXIII, p. 610).

REGAN J. C., WILSON B. et REGAN C. — Les caractéristiques du liquide céphalo-rachidien des paralysies diphtériques (*Am. J. dis. of childr.*, 1923, XXV, p. 284).

RENAULT J. et LÉVY P. P. — Etude clinique et expérimentale d'un cas mortel de paralysie diphtérique isolée du X (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1912, XXXIV, p. 834).

RENAULT J., LÉVY et PLICHET. — Traitement des paralysies diphtériques par un mélange hyperneutralisé de toxine et d'antitoxine (*Soc. péd.*, 1924, p. 160).

REYE. — In « l'éosinophilie locale » de C. Barbano (*Arch. f. pathol. anat. med. physiol.*, 1914, p. 424).

RICHON. — Paralysies diphtériques (*Thèse Nancy*, 1898 99).

RIST E. — Sur la toxicité des corps des bacilles diphtériques (*Soc. biol.*, 1903, p. 978).

RIST E. — A propos d'un cas de paralysie diphtérique tardive, essai de pathogénie (*Soc. de péd.*, 1904, VI, p. 169).

RIST E. — Sur la pathogénie de certaines paralysies diphtériques (*Rev. mensuelle mal. de l'enfance*, 1904, p. 391).

RIST E. — A propos de la communication de Armand-Delille sur la réaction de Shick (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp*, Paris, 1921, p. 531).

RIVAULT. — Paralysies diphtériques oculaires (*Thèse Paris*, 1901).

ROGALY J. M. — Paralysies diphtériques (*J. M. A. South Africa*, 1931, p. 601).

ROGER H., MATTEI C. et PAILLAS J. — Les paralysies du plexus brachial après sérothérapie antidiphtérique (*Ann. de méd.*, 1931, XXIX, p. 610).

ROHMELD. — Contribution à l'étude clinique des paralysies diphtériques ; étude du liquide céphalo-rachidien (*Fortsch. d. medizin*, 1908, XXXII, p. 1029 et *Deutsch. med. Wochensch.*, 1909, p. 445).

ROLLESTON J. D. — Traitement des paralysies diphtériques par l'antitoxine (*Lancet*, Londres, 1906, II, p. 322).

ROLLESTON J. D. — Paralysie diphtérique (*Practitioner*, Londres, 1909, LXXXII, p. 410).

ROLLESTON J. D. — Paralysie diphtérique (*Arch. pediat.*, N. Y., 1913, XXX, p. 335).

RÖMER P. H. et VIERECK. — Sur les paralysies diphtériques (*Beitr. z. Klinik. d. Infektionskrankh.*, 1914, II).

ROQUE et CORDIER. — Guérison rapide par sérothérapie intensive des paralysies du voile (*Lyon méd.*, 1910, p. 605).

ROSENAU M. J. et ANDERSON J. F. — Paralysie diphtérique

et antitoxine (*Tr. Ass. Am. Physician*, Phila., 1907, XXII, p. 26, Wash., 1607, Gar't. Print. Off.).

ROUX et YERSIN A. — Contribution à l'étude de la diphtérie (*Ann. Institut Pasteur*, 1888, II, p. 629 ; 1889, III, p. 273 ; 1890, VI, p. 385).

SAINCLAIR. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la paralysie diphtérique (*Thèse Lyon*, 1879).

SANNÉ. — Diphtérie (*Dict. Dechambre*, 1884, XXI, p. 589 et *Traité de la diphtérie*, Paris, 1877).

SANO. — Paralysie diphtérique avec autopsie (*J. neurol.*, 1896, XIV, p. 277).

SARTESCHI U. — Altération du système nerveux central par l'intoxication diphtérique expérimentale et humaine (*Riv. ital. di neuropat.* Catania 1914, VII, p. 145).

SCHERB. — A propos de la communication de Siredey [et Finel (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris 1906, XXIII, p. 1127).

SCHICK B. — Diphtérie (*Hand. d. Kinderh.*, von Pfaundler et Schlossmann, 1931, II, p. 1 à 89).

SCHICK B., KOSSOWITZ K et BUSACCHI P. — Sérothérapie diphtérique expérimentale chez l'homme (*Zeitsch. f. d. ges. exper. med.*, 1914, IV, p. 83).

SCHUSTER P. — Paralysies diphtériques sévères (*Neurol. Centralbl.*, Leipzig 1914, p. 891).

SCHWEITZER. — Paralysies diphtériques de l'accommodation (*Dissert.*, Fribourg, 1870).

SEDAN — Paralysies diphtériques oculaires (*Marseille méd.*, 1931, p. 367).

SEGAL C. — Contribution à l'étude de la participation médullaire dans les paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1929, n° 292).

SEROG. — Paralysies diphtériques (*Med. Klin.* 1916, LXVIII, p. 1255).

SEVESTRE et MARTIN. — Diphtérie (*Traité Grancher, Marfan, Comby*, I, p. 525, 533, 557).

SHARKEY. — Paralysies diphtériques (*Brain*, 1890).

SHAW H. — Paralysies diphtériques oculaires (*Guy's Hosp. Rep.*, avril 1931, p. 247).

SHIMODAIRA G. — Contribution à l'étude expérimentale de l'action des toxines bactériennes sur le tissu nerveux ; I) Toxine diphtérique. (*Mitth. über allg. Path. u. pathol. Anat. kaiserl. univ. zu Sendai*, 1922, I, p. 421).

SICARD et BARBÉ. — Paralyse diphtérique généralisée tardive traitée par la sérothérapie (*Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, Paris, 1907, p. 1445).

SIMIC T. V. — Bactériémie dans la diphtérie (*Centralbl. f. Bakt. Parasit. Infektionskr.*, 1931, CXX, p. 385).

SIMMONS R. R. — Signification physiologique des altérations anatomiques produites dans les cellules nerveuses par la toxine diphtérique (*J. med. Research*, 1916, XXXVI, p. 377).

SIMONETTA B. — Paralyse diphtérique bilatérale du IX (*Rev. laryng.*, 1931, p. 177).

SISTO P. — Paralysies diphtériques multiples (*Minerva méd.*, 1931, p. 121 et 158).

SÖRENSEN S. T. — Infiltration graisseuse des muscles et remarques cliniques sur la diphtérie (*Zeitsch. f. hyg. u. Infektionskr.*, 1916, LXXXI, p. 154).

SORMANI P. P. — L'anatoxine diphtérique dans le traitement des paralysies diphtériques (*Terapia* XXI, décembre 1931, n° 150).

SPIELER F. — Sur la pathogénie des paralysies diphtériques et de la défaillance cardiaque (*Arch. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien. Univ.*, Leipzig et Vienne, 1907, XV, p. 512).

SPINGARN A. — L'origine centrale des paralysies diphtériques (*Long Island M. J. Rockville Centre*, N. Y 1911, V, p. 169).

STCHERBACK. — Lésions du système nerveux central dues à la diphtérie (*Rev. neurol.*, 1893, p. 145).

STEINHOFF K. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques (Jena, 1912, B. Vopelius).

TERELL A. G. et HALLOCK D. H. — Paralyse diphtérique (*M. J. and Record*, N. Y. 1924, CXIX, p. 68).

TERRIEN F. — Paralyse diphtérique des deux droits externes. Guérison par la sérothérapie. (1912, Paris, *Bull. soc. péd.* p. 49)

THIERS M. — Traitement des paralysies diphtériques (*Concours méd.*, 20 décembre 1931).

THOMAS A. — Paralyse diphtérique avec myoclonies (*Presse méd.*, 1932, p. 403).

THOMAS G. — Sérothérapie intensive des paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1909, n° 298).

TINEL. — Polynévrites diphtériques (in *Roger, Vidal, Teissier*, XXI, p. 326 et *Sergent, Babonneix, Ribadeau-Dumas*, VI, p. 173).

TOLLEMER. — Recherches sur l'infection diphtérique (*Gaz. méd. inf.*, 2 mai 1899).

TOPOLEVSKY. — Paralyse diphtérique généralisée (*Semana medica* (Cordoba 2240-8) Buenos-Ayres XXXVIII, 1931, p. 224).

TRAMBUSTI B. — Terminaisons nerveuses du muscle strié dans l'intoxication diphtérique (*Arch. di biol.*, Gènes, 1927, IV, p.3).

TROUSSEAU. — in *Cliniques*, 1861, I.

UTCHIDA. — Sur les altérations de la moelle épinière dans la diphtérie (*Arch. f. psych.*, 1902, XXXV).

VALAGUSSA F. — Recherches expérimentales sur la genèse des paralysies diphtériques (*Rassegna di bact. opo-e sieroterap.*, Milan, 1908, IV, p. 241).

VERGER. — Lésions cellulaires bulbaires dans les paralysies diphtériques expérimentales (*Journ. méd. de Bordeaux*, 1900, XXX, p. 513).

VERNUTI A. — Sérothérapie des paralysies diphtériques (*Riv. di clin. ped.*, 1929, XXVII, p. 522).

VINCENT H et VELLUZ L. — Action antitoxique spéciale de

l'A-oxynaphtoate de sodium sur la toxine diphtérique (*Bull. Acad. sciences*, 17 Mai 1932).

VLADIMIROFF. — Modifications histologiques du système nerveux dans la diphtérie (*VIII^e congrès méd. russe*, Moscou, 1902).

VOLOVIK. — (*La médecine clinique*, Moscou, novembre 1929 et in *bull. office Intern. hygiène*, juillet 1931, p. 1285).

VULPIAN. — Leçons sur les maladies du système nerveux (1876, I, p. 166).

WADSWORTH A. et HOPPE E. N. — La neutralisation ou la destruction de la toxine diphtérique par les tissus (*J. of Exp. med.*, 1931, LIII, p. 821).

WADSWORTH A. et VORIES R. — L'action des toxines diphtérique et tétanique sur les leucocytes et l'encéphale. (*J. Immunol.*, 1921, VI, p. 413).

WALSHE F. M. R. — Pathogénie des paralysies diphtériques (*The Lancet*, 1921, p. 232 et *Quart. J. med.* Oxford, avril 1918, p. 191, octobre 1918, p. 14).

WEBER. — Paralyse diphtérique (*Virchow Arch.*, 1862, XXV, p. 114 et 1863, XXVIII, p. 489).

WOODHEAD. — Paralyse diphtérique (*Brit. méd. j.*, 1898, p. 593).

WOROSHILSKY J. — Paralyse diphtérique (*M. J. and Rec.*, 1931, p. 537).

ZACCHIRI. — Recherches sur la généralisation du bacille diphtérique (*Thèse Paris*, 1903, n° 476).

ZOELLER C. — Etat actuel des paralysies diphtériques (*Rev. de méd.*, 1923, XL, p. 86 et 157).

